

FORMULASI DAN KARAKTERISASI NIOSOM VITAMIN C



Skripsi

Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Meraih

Gelar Sarjana Farmasi Jurusan Farmasi

Pada Fakultas Ilmu Kesehatan

UIN Alauddin Makassar

Oleh

RAHMAT ISMAIL

NIM. 70100107066

FAKULTAS ILMU KESEHATAN

UIN ALAUDDIN MAKASSAR

2011W

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan penuh kesadaran, Penulis yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa skripsi ini benar adalah hasil karya penyusun sendiri. Jika di kemudian hari terbukti bahwa ia merupakan duplikat, tiruan, plagiat, atau di buat oleh orang lain, sebagian atau seluruhnya, maka skripsi dan gelar yang diperoleh karenanya batal demi hukum.

Makassar, Agustus 2011

Penulis,

RAHMAT ISMAIL
NIM. 70100107066

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
ALAUDDIN
M A K A S S A R

KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillah rabbil alamin, segala puji hanya milik Allah swt., Tuhan semesta alam yang telah memberi banyak berkah kepada penulis, diantaranya keimanan dan kesehatan serta kesabaran sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Hanya kepada-Nyalah penulis menyerahkan diri dan menumpahkan harapan, semoga segala aktivitas dan produktivitas penulis mendapatkan limpahan rahmat dari Allah swt.

Salam dan salawat kepada Nabiullah Muhammad saw., keluarga dan para sahabat yang telah memperjuangkan agama Islam. Agama yang diridhoi oleh Allah swt.

Skripsi ini merupakan salah satu bagian dari ilmu pengetahuan yang menunjukkan kemampuan penulis dalam khazanah keilmuan terealisasi dalam bentuk skripsi sebagai pedoman untuk menambah wawasan keilmuan kedepannya. Penulis sangat menyadari bahwa apa yang terurai sangat sederhana dan masih jauh dari kesempurnaan, namun bagi penulis merupakan suatu penyusunan skripsi yang tidak lepas dari dukungan moral dan material dari semua pihak. Oleh karena itu ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

Terima kasih yang tak terhingga kepada Ibundaku tercinta Jarmani dan Ayahandaku terkasih Ismail yang memberikan do'a, bimbingan, curahan kasih sayang, serta motivasinya yang senantiasa mengiringi penulis dalam setiap langkah. Terima kasih pula kepada kakaku Nurjannah S.Kep dan Iparku Alimuddin S.Ag M.Ag serta adek-adekku Musdalifah, Ilham, Ridwan, Hamka dan Aisah atas segala do'a dan dorongannya yang tak terhingga serta keluarga besarku atas segala perhatian dan dukungannya selama ini.

Terima kasih pula kepada :

1. Prof. Dr. H. A. Qadir gassing HT,MS sebagai pimpinan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar yang telah memberikan dukungan demi selesainya skripsi ini.
2. Bapak Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar sebagai pimpinan Fakultas atas dukungan dan arahannya.
3. Drs. H. Syamsul Bahri M.Si sebagai Pembantu Dekan bidang Akademik sekaligus Penguji Agama atas segala arahannya demi kesempurnaan skripsi ini.
4. Gemy Nastity Handayani S.Si M.Si., Apt sebagai ketua Prodi farmasi yang telah banyak berkontribusi besar dalam menyelesaikan skripsi.
5. Dra. Hj. Faridha Yenny Nonci, Apt sebagai kepala laboratorium Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar dan sekaligus pembimbing akademik yang telah membimbing, memberikan saran dan mengarahkan dalam penyempurnaan skripsi penulis.
6. Ibu Isriany Ismail S.Si.M.Si.,Apt sebagai pembimbing pertama dan atas segala arahan dan bimbingannya yang tidak bisa dinilai dengan materi dan telah

meluangkan waktu, tenaga dan pikirannya dalam membimbing penulis sampai selesainya penyusunan skripsi ini.

7. Dosen dan seluruh staf Jurusan Farmasi atas curahan ilmu pengetahuan dan segala bantuan yang diberikan kepada penulis sejak menempuh pendidikan farmasi, melaksanakan penelitian hingga selesainya skripsi ini.
8. Terima kasih atas saran, bantuan dan ilmunya untuk sahabat-sahabatku dan laboran, Kakak-kakak Farmasi 05, 06, teman-teman 07, adik-adik 08, 09, dan 010 atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis melaksanakan pendidikan.

Akhirnya kepada Allah jualah penulis memohon agar kiranya perjuangan penulis dalam penyelesaian skripsi ini dapat menjadi amal saleh dan diberikan pahala yang berlipat ganda. Penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan bermanfaat untuk kebaikan Ummat. Semoga Allah swt., selalu melindungi kita semua. Amin ya Rabbal A'lam.



Makassar, Agustus 2011

Penulis,

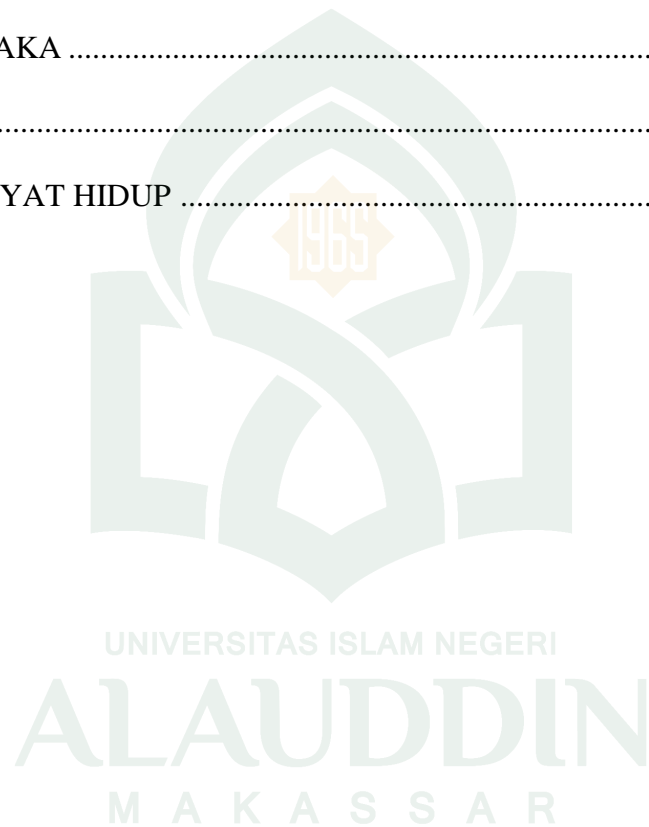
Rahmat Ismail

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1-5
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	5
C. Tujuan dan Kegunaan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6-38
A. Sistem Penghantaran Obat.....	6
B. Liposom	9
1. Struktur penyusun liposom.....	11
2. Bentuk-bentuk liposom	15
3. Pembuatan liposom	19

C. <i>Niosom</i>	18
1. Kelebihan niosom	23
2. Rute pemberian niosom	24
3. bahan- bahan formulasi niosom.....	25
D. <i>Vitamin C</i>	28
1. Sifat fisika kimia.....	28
2. Farmakologi.....	29
3. Efek samping	32
E. <i>Tinjauan Islam tentang pengobatan</i>	32
1. Anjuran untuk berobat	32
2. Kedudukan ilmu dalam pengobatan	35
3. Islam dan tehnologi pengobatan.....	37
BAB III METODE PENELITIAN.....	39-41
A. <i>Alat dan Bahan yang Digunakan</i>	39
B. <i>Metode Kerja</i>	39
1. Pembuatan Niosom	39
2. Penentuan % Obat yang terjerap (PDE).....	40
3. Pengujian Karakteristik Niosom yang terbentuk	41
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	42-49
A. <i>Hasil Penelitian</i>	42
1. Kurva baku vitamin C	42
2. Jumlah Vitamin C yang terjerap	43

3. Karakteristik Niosom	43
B. <i>Pembahasan</i>	43
BAB V PENUTUP.....	50
A. <i>Kesimpulan</i>	50
B. <i>Saran</i>	50
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN	54
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	70



DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Perbandingan mol surfaktan- kolesterol pada pemuatan niosom vit C	40
2. Rata-rata penyerapan vitamin C oleh niosom.....	43
3. Absorbansi vitamin C pada beberapa konsentrasi	56
4. Penyerapan niosom vitamin C	58



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Bentuk-bentuk formasi fosfolipid	12
2. Struktur liposom.....	13
3. Kolesterol pada gelembung.....	19
4. Bentuk-bentuk liposom	17
5. Pembuatan liposom	18
6. Struktur niosom.....	23
7. Bentuk struktur surfaktan yang menjerap obat	26
8. Parameter kemampuan membentuk gelembung	27
9. Struktur vitamin C.....	28
10. Kurva baku vitamin C dalam pelarut PBS 7,4	42
11. Skema kerja pembuatan niosom	54
12. Skema kerja penentuan % obat terjerap	55
13. Skema kerja pengujian karakteristik niosom	56
14. Formula A (Span 60 dengan vitamin C 10 mg	60
15. Formula B (Tween 60 dengan vitamin C 10 mg.....	61
16. Formula C bagian 1	62
17. Formula C bagian 2	63
18. Formula C bagian 3	64
19. Formula D bagian 1	65
20. Formula D bagian 2.....	66

21. Formula D bagian 3.....	67
22. Ukuran Niosom pada Span 60.....	68
23. Ukuran Niosom pada Tween 60.....	69



ABSTRAK

Nama : Rahmat Ismail
NIM : 70100107066
Judul Skripsi : Formulasi dan Karakterisasi Niosom Vitamin C

Niosom merupakan surfaktan nonionik memiliki potensi sebagai sistem penghantaran obat hidrofilik atau amphifilik. Telah dilakukan penelitian tentang formulasi dan karakterisasi Niosom Vitamin C. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formula niosom vitamin C yang menyerap vitamin C lebih optimum. Niosom vitamin C diformulasi dengan metode hidrasi lapis tipis dengan menggunakan surfaktan nonionik yaitu span 60 dan tween 60. Niosom Vitamin C dibuat dengan konsentrasi surfaktan nonionik (span 60 dan tween 60) dan kolesterol 75:75 μmol dengan variasi jumlah vitamin C yang digunakan yaitu 10 mg dan 30 mg. Kadar vitamin C terjerap diukur dengan menggunakan spektrofotometri UV-VIS pada panjang gelombang 302 nm. Niosom yang dihasilkan mampu menyerap vitamin C dengan menggunakan surfaktan nonionik span 60 dan tween 60. Niosom yang terbentuk dari span 60 menyerap vitamin C 68,36% pada perbandingan surfaktan : kolesterol 75 μmol : 75 μmol . Niosom yang terbentuk berukuran kurang lebih 1,5 μm hingga 24 μm dengan jenis niosom yang terbentuk yaitu MLV (multilamellar vesikel).

ABSTRACT

Nama : Rahmat Ismail
NIM : 70100107066
Judul Skripsi : Preparation and Characterization niosomes vitamin C

Niosomes are nonionic surfactant vesicles that have potensial applications in the delivery of hydrophobic or amphiphilic drugs. The investigated prepare and characterization niosomes of vitamin C. the research to get prepare niosomes vitamin C with entrapment optimal. Niosomes vitamin C were prepared by the konvensional thin film hydration method used to nonionic surfactant span 60 and tween 60. Niosomes vitamin C were prepared with concentratin nonionic surfactant (span 60 dan tween 60) n kolesterol 75:75 μmol and variety of number vitamin C used to about 10 mg dan 30 mg. concentration vitamin C was entrapment with spektrofotometri UV-VIS wavelenght 302 nm. Niosomes was investigated can entrapment vitamin C with nonionic surfactant span 60 and tween 60. Niosomes was measure from nonionic surfaktan span 60 entrapment vitamin C 68,36% with nonionic surfaktant : kolesterol 75 μmol : 75 μmol . Niosomes was measured about 1,5 μm to 24 μm and measured MLV (multilamellar vesikel).

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Pada era modern ini sistem penghantaran obat terbaru atau *novel drug delivery sistem* (NDDS) memiliki perhatian yang luas tentang obat yang diformulasikan untuk beberapa penyakit. Penghantaran obat merupakan pembahasan yang lebih banyak membahas tentang pembawa, rute dan target obat. Penghantaran obat telah berkembang menjadi strategi penghantaran obat yang diformulasikan untuk meningkatkan efek terapeutik melalui pelepasan terkontrol. Selain itu dapat meningkatkan bioavailabilitas dan indeks terapeutik. Beberapa macam pendekatan pada sistem penghantaran obat yang digunakan untuk pelepasan obat berukuran nano hingga ukuran mikron yang tidak mampu dilihat secara kasat mata mencakup liposom, nanokapsul, nanopartikel, mikrokapsul dan niosom (Voigh, 1995; Salzman, 2001).

Liposom adalah vesikel yang dapat menghantarkan obat-obat hidrofilik dan hidrofobik. Bahan hidrofilik yaitu yang bersifat polar akan menempati ruang berair pada bagian tengah vesikel, sedangkan bahan hidrofobik yang bersifat non polar akan terdispersi pada lapisan-lapisan lemak. Sejumlah besar zat aktif dari senyawa obat khususnya enzim, sitostatika, steroid, insulin dan lain-lain dapat diintegrasikan ke dalam lapisan liposom. Struktur liposom yang sangat mirip dengan dinding sel memungkinkan penyerapan bahan obat ke dalam sel, bisa

melalui suatu fusi atau penyerapan ke dalam pembawa obat. Liposom sebagai pembawa bekerja melindungi bahan obat yang terjerap di dalamnya dari kerusakan akibat reaksi enzimatik selama perjalanan menuju organ target. Liposom sudah dapat dibuktikan secara klinis dapat menghantarkan berbagai jenis obat (Voigh, 1995; jufri, 2004).

Berbagai modifikasi formulasi liposom telah dilakukan untuk mendapatkan vesikel yang memiliki kestabilan yang lebih tinggi serta toksisitas yang lebih rendah. Salah satu alternatif yang dianjurkan adalah dengan memformulasi niosom sebagai penghantar obat. Niosom adalah sistem vesikel yang mirip dengan liposom dan dapat digunakan sebagai pembawa obat ampifilik dan lipofilik. Vesikel jenis ini memiliki stabilitas kimia yang lebih baik, relatif membutuhkan biaya bahan yang lebih murah untuk menyiapkan niosom, sehingga menarik untuk diproduksi baik dalam bidang farmasi ataupun kosmetik. Niosom dilaporkan dapat meningkatkan stabilitas obat, menurunkan efek samping, memperpanjang waktu sirkulasi, mempercepat pengambilan obat terjerap pada sisi target dan meningkatkan penetrasi dari senyawa yang terjerap melintasi kulit (Manusroi, 2003).

Niosom adalah vesikel yang tersusun atas campuran lipid, yaitu surfaktan nonionik dan kolesterol yang berukuran sangat kecil yaitu berukuran nano hingga ukuran mikron. Niosom telah diteliti untuk pembawa obat berbagai rute

pemberian obat yang paling umum seperti intramuskular, intravena, peroral, okular dan transdermal (Tarekegn, 2010).

Vitamin merupakan senyawa organik yang diperlukan tubuh dalam jumlah kecil untuk mempertahankan kesehatan dan seringkali bekerja sebagai kofaktor untuk enzim metabolisme. Sumber vitamin yang paling baik ialah makanan sehingga orang sehat yang makanannya bermutu baik, sudah mendapat jumlah vitamin dan mineral yang cukup. Akan tetapi, individu dengan diet rendah kalori (kurang dari 1200 kalori/hari) seringkali asupan vitaminnya kurang dan memerlukan tambahan (Barasi, 2007).

Islam sangat menganjurkan agar memperhatikan sifat halal dan baik dari suatu bentuk suplemen dan obat sehingga menimbulkan kenyamanan dalam penggunaannya. Penggunaan obat dan vitamin dalam ukuran yang sangat kecil yaitu berukuran nano hingga mikron dapat memberikan kenyamanan dalam pengobatan. Firman Allah swt yang menyebutkan tentang ukuran yang sangat kecil yaitu Q.S. Az zalzalah (99) : 7-8

Terjemahnya :

Barangsiapa yang mengerjakan kebaikan seberat dzarrahpun, niscaya dia akan melihat (balasan)nya. Dan barangsiapa yang mengerjakan kejahatan sebesar dzarrahpun, niscaya dia akan melihat (balasan)nya pula.

Dari ayat ini disebutkan tentang ukuran yang sangat kecil yaitu ukuran nanopartikel yang tidak bisa dilihat secara kasat mata (dzarrah). ilmuwan islam dituntut untuk membuat obat yang memberikan kenyamanan dalam penggunaanya serta memperhatikan sifat halal dan baik dari obat tersebut. Salah satu alternatif dari pembuatan obat yang memberikan nyaman yaitu membuat obat dalam ukuran yang sangat kecil (Quraish Shihab, 1994).

Vitamin C merupakan makanan bergizi dengan kelarutan sangat mudah larut air dibutuhkan oleh tubuh. Vitamin larut air disimpan dalam tubuh hanya dalam jumlah terbatas, sehingga untuk mempertahankannya dalam jaringan, vitamin larut air perlu sering dikonsumsi. Vitamin C berperan penting sebagai antioksidan untuk memperbaiki sel tubuh dan jaringan kulit yang rusak akibat radikal bebas dan mampu meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Berperan juga dalam oksidasi fenilalanin menjadi tirosin, reduksi ion ferri menjadi ferro, pengubah asam folat menjadi asam folinat yang aktif dalam metabolisme, berperan dalam biosintesa hormon steroid dari kolesterol (Minarno, 2008).

Vitamin C dikonsumsi dalam bentuk sediaan oral dan parenteral. Beberapa sediaan topikal (kosmetik) mengandung vitamin C untuk nutrisi kulit seperti pada ketoprofen yang diformulasi dalam bentuk niosom telah mampu mencapai sirkulasi sistemik setelah penggunaan transdermal pada kelinci dan mencapai kadar puncak setelah 1,5 jam (Ismail, 2010). Untuk memenuhi kebutuhan akan vitamin C dengan penggunaan peroral, menimbulkan beberapa masalah seperti diare yang disebabkan oleh iritasi langsung pada mukosa usus

yang mengakibatkan peningkatan peristaltik. Oleh karena itu untuk meminimalkan efek merugikan tersebut dan tetap menjaga asupan vitamin C, maka perlu dipertimbangkan rute pemberian yang lain misalnya melalui kulit (transdermal) dengan penggunaan sistem penghantar obat. Vitamin C dengan kelarutan sangat mudah larut dalam air diformulasi dalam bentuk yang sangat kecil yaitu niosom sehingga dapat diaplikasikan melalui beberapa rute pemberian. Berdasarkan hal diatas maka dilakukan formulasi dan karakterisasi niosom vitamin C (Almatsier, 2009).

B. Rumusan Masalah

Adapun permasalahan yang timbul dari uraian di atas adalah :

1. Apakah formula niosom yang dibuat mampu menyerap Vitamin C ?
2. Surfaktan nonionik jenis apakah yang mampu menyerap Vitamin C lebih baik?
3. Bagaimana karakteristik niosom Vitamin C yang terbentuk ?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formula niosom dengan penyerapan Vitamin C yang optimum.

D. Manfaat Penelitian

1. Mendapatkan suatu bentuk penghantar obat untuk vitamin C.

2. Dengan diperolehnya data ilmiah tentang penyerapan obat dalam niosom dengan menggunakan surfaktan nonionik maka dapat menunjang pengembangan dan pemanfaatannya.
3. Dapat digunakan untuk pengembangan *drugs delivery system* (sistem penghantaran obat).



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Sistem Penghantaran Obat

Obat merupakan senyawa yang mengalami metabolisme dalam tubuh. Obat tidak dapat bereaksi secara efektif kecuali apabila sampai pada tempat kerja (reseptor) dengan waktu yang sesuai. Awalnya kebanyakan dosis obat menjadi penentu efektifitas dari suatu pengobatan tanpa memperhatikan secara klinik efektifitas obat dan pengawasan toksisitas dari dosis, sehingga dengan mudah meningkatkan dosis secara berangsur-angsur. Teknologi baru dengan sistem pelepasan obat dapat menjadi salah satu alternatif untuk memperbaiki efektifitas dari molekul obat (Salzman, 2001).

Obat-obat yang berukuran nanopartikel dengan zat aktif yang didistribusikan ke reseptor setelah pemberian secara parenteral, peroral, atau dermal dapat lepas secara terkontrol dengan menggunakan pembawa obat. Dengan adanya pembawa obat dapat dicapai pemanfaatan obat secara optimal dengan meminimalkan efek sampingnya. Oleh karena itu, efek samping yang ditimbulkan oleh penggunaan obat tidak perlu dikhawatirkan. Beberapa macam pendekatan pada sistem penghantaran obat yang digunakan untuk pelepasan obat mencakup nanokapsul, nanopartikel, mikropartikel, mikroasosiat, liposom dan niosom (Voigh, 1995; Uchegbu, 2003).

Nanokapsul merupakan sistem miselar (polimerasi misel), emulsi mikro atau bahan padat koloidal (polimerisasi batas permukaan) menjadi partikel ultrahalus dengan suatu lapisan padat. Partikel yang terbentuk, ukurannya berada disekitar 30-300 nm, yang membentuk sistem koloidal jika dilarutkan. Prinsip pembuatannya yaitu larutan zat aktif dalam air didistribusikan di dalam cairan hidrofof dan dibantu dengan pengadukan secara intensif sehingga terbentuk tetesan sangat halus dalam skala ukuran nanometer. Dengan penambahan monomer pembentuk film yang cocok, suatu katalisator serta bahan pembasah yang terakumulasi pada lapisan batas bahan pelarut air, akan terjadi suatu polimerasi. Nanokapsul dipisahkan dengan filtrasi ultra dan sentrifugasi dan diikuti dengan proses pencucian (Voigh, 1995).

Nanopartikel dapat dibuat dari polimer atau campuran lipid/surfaktan. Ukuran yang sangat kecil dari nanopartikel memungkinkan untuk penggunaan secara intravena. Untuk pembuatan nanopartikel zat aktif diasosiasikan dengan makromolekul yang berasal dari alam misalnya gelatin atau albumin didalam larutan. Melalui penambahan bahan hidrofil (elektrolit, alkohol), molekul bahan pelarut akan ditarik keluar dari sistem sol yang menyebabkan terjadinya desolvatasi yang mengakibatkan terbentuknya koaservasi ultrahalus yang menyebabkan obat akan terperap di dalam nanopartikel yang terdapat sebagai kerutan serabut (Uchegbu, 2003).

Mikropartikel dibentuk melalui cara polimerasi khusus (cara polimerasi emulsi, suspensi dan partikel. Partikel ini berupa penyangga sintetis berbentuk bola, yang ukurannya berkisar antara 0,1 – 100 μm sampai 1 mm, tergantung dari prosedur pembuatannya. Mikroasosiasi terbentuk melalui ikatan kimia dan fisika bahan obat pada polimer organik ultrahalus (polivinilasetat, selulosa asetat serta ikatan eter dan ester pada pati) akan terbentuk asosiasi makromolekular dengan ukuran koloidal (Voigh, 1995)

Banyak senyawa aktif dalam obat memiliki ketersediaan yang rendah, untuk itu diperlukan suatu sistem pembawa yang cocok. Salah satu pendekatan untuk masalah ini adalah menggunakan vesikel yang sudah populer yaitu liposom. Liposom multilamellar dapat digunakan untuk penghantar obat hidrofilik atau hidrofobik yang dapat memisah ke fase minyak dan vesikel unilamellar dapat digunakan untuk menjerap obat larut air pada ruang dalam molekul cairan (Jufri, 2004).

Liposom sebagai pembawa atau carrier bekerja sesuai fungsi pelindung bagi bahan obat yang terjerap di dalamnya dari kerusakan enzimatis selama dalam perjalanan menuju sel target. Liposom dilaporkan telah dibuktikan secara klinik dapat menghantarkan berbagai jenis obat, seperti amphotericin B (AmBisome[®]), doxorubicin (Doxil[®], Evacet[®]), dan lain-lain. Akan tetapi liposom memiliki masalah, dimana molekul fosfolipidnya tidak stabil dan dapat mengalami

degradasi sehingga perlu penanganan khusus selama penyiapan dan penyimpanan untuk mencegah oksidasi atau hidrolisis dari fosfolipid (Blazek, 2001).

Berbagai formulasi liposom telah diperbaiki dibandingkan dengan dispersi liposom konvensional dalam hal stabilitas fisik saat pembuatan. Salah satu alternatif dari fosfolipid adalah campuran dari kolesterol dan surfaktan nonionik seperti alkil eter, alkil ester atau alkil amida yang merupakan surfaktan nonionik. Beberapa bentuk struktur dari surfaktan yaitu monolayer, misel, mikroemulsi, bilayer dan vesikel. Akhir-akhir ini menjadi perhatian besar mengenai potensi dari pembawa obat yang lebih besar spesifikasinya dan waktu aksinya (Manosroi, 2003).

Salah satu alternatif yang dianjurkan dalam pembuatan vesikel seperti liposom adalah dengan hidrasi campuran kolesterol dan surfaktan nonionik yang dikenal dengan nama niosom. Niosom telah diteliti untuk pembawa obat berbagai rute seperti IM, IV, SK, okular dan transdermal. Beberapa obat telah mampu dibuat dalam bentuk niosom seperti pada sediaan topikal meliputi estradiol, tretinoin, ditranol dan enoksin dan beberapa penelitian telah meneliti niosom pada penggunaan sebagai antikanker. Antituberkulosis, antiinflamasi, obat hormon dan vaksin (Jufri, 2004; Manosroi, 2003).

B. Liposom

Sejak penemuan pada tahun 1950an bahwa hidrasi lapisan lemak kering membentuk gelembung spheris tertutup atau liposom yang menyerupai miniatur seluler organel dengan lemak lapis ganda. Penggunaan potensial liposom sebagai biodegradable atau pembawa obat-obat biokompatibel untuk meningkatkan potensi dan mengurangi toksisitas terapeutik mulai dikenal. Obat yang terjepit dalam liposom akan terjaga dari proses degradasi dan inaktivasi setelah sampai pada reseptor (Kozubek, 2000).

Liposom sangat menarik bagi dunia farmasi, oleh karena bahan obat hidrofil dapat ditempatkan pada lapisan antara yang mengandung air dan bahan obat hidrofob dalam lapisan lipid. Banyak senyawa aktif memiliki availabilitas yang rendah. Bioavailabilitas suatu obat mempengaruhi daya terapeutik, aktivitas klinik, dan aktivitas toksik obat. Kecepatan absorpsi obat sangat mempengaruhi bioavailabilitas suatu obat dimana kebanyakan obat mengandung gugus lipofilik dan hidrofilik. Obat-obat yang lebih larut dalam lemak lebih mudah melewati membran sel daripada obat yang kurang larut dalam lemak atau obat yang lebih larut dalam air. Untuk itu diperlukan suatu sistem pembawa yang cocok untuk meningkatkan bioavailabilitasnya (Voigh, 1995; Manosroi, 2003).

Liposom atau gelembung lemak adalah partikel koloid dapat dibuat dengan (turunan molekul, fosfolipid baik dari sumber alam maupun sintetik kimia). Pada tahun 1960an dan 1970an, berbagai metode pembuatan liposom dikembangkan untuk mempelajari proses biologis membran dan ikatan membran protein. Pada

tahun 1970an telah diusulkan sebagai pembawa obat dengan mengurangi toksisitas atau meningkatkan efikasi (atau keduanya) obat induk. Banyak kemajuan penelitian liposom pada akhir 1980an dan awal 1990an, termasuk pemahaman secara terinci polimorfisme lemak. Mekanisme fisiologis disposisi liposom in vivo dan lemak obat dan interaksi protein lemak (Jufri, 2004).

Liposom merupakan suatu gelembung berair yang dikelilingi oleh membran lipid lapis ganda unilamellar atau multilamellar. bentuk multilamellar dapat digunakan untuk penghantar obat hidrofobik atau hidrofilik yang dapat memisah ke fase minyak dan vesikel unilamellar dapat digunakan untuk menjerap obat larut air pada ruang dalam molekul cairan. Liposom sudah dapat dibuktikan secara klinis dapat menghantarkan berbagai jenis obat (Blazek, 2001; Jufri, 2004).

1. Struktur penyusun liposom yaitu :

a. Fosfolipid

Fosfolipid merupakan komponen dasar dari liposom dimana fosfolipid adalah senyawa amfipatik yang mempunyai struktur dasar gliserol, terdiri dari bagian kepala polar (gugus fosfat) dan bagian hidrofobik (satu atau dua molekul asam lemak). Senyawa ini bermuatan netral sampai sedikit negatif.

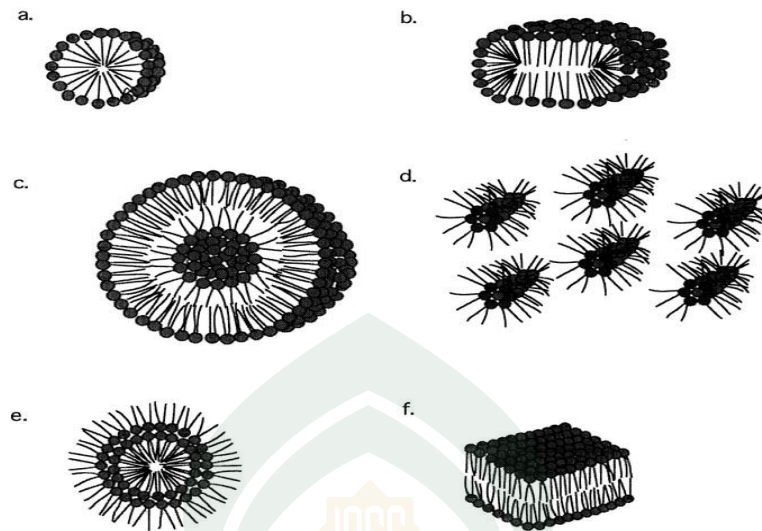
Fosfatidil kolin adalah salah satu fosfolipid yang paling banyak digunakan dalam sistem liposom yang terbuat dari telur atau kedelai dan sekarang tersedia dalam bentuk sintetikanya sehingga komposisi asam lemak dari fosfatidilkolin ini dapat diketahui dengan jelas. Fosfolipid yang

memiliki struktur dibagian kepalanya yang bersifat polar dan pada bagian ekornya bersifat nonpolar mengalami konformasi dalam bentuk larutan sesuai dengan perlakuan yang diberikan pada fosfolipid (Blazek, 2001; Gregoriadis, 2007).

Fosfolipid yang terdapat dalam larutan akan mengalami konformasi dari beberapa bentuk baik itu dari bentuk misel, bilayer sampai membentuk struktur liposom karena adanya gugus hidrofilik yang terdapat pada bagian kepalanya yang bersifat polar serta gugus lipofilik pada bagian ekornya yang bersifat nonpolar. Bentuk konformasi fosfolipid dapat dibagi menjadi tiga bentuk:

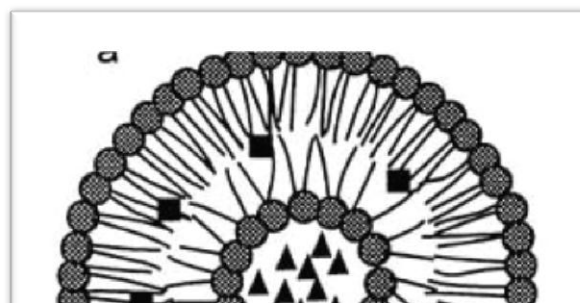
- a. misel, struktur bulat kecil dimana bagian kepalanya bersifat hidrofilik dan bagian ekornya bersifat lipofilik.
- b. lipid bilayer memiliki lapisan 2 molekul fosfolipid yang tebal dimana bagian ekor hidrofobik berada ditengah.
- c. Liposom dengan lipid bilayer yang bulat (Vasant, 2004).

Dibawah ini beberapa macam bentuk konformasi fosfolipid :



Gambar 1. Bentuk-bentuk formasi fosfolipid (vasant, 2004)

Dari gambar tersebut terlihat beberapa bentuk struktur dari lipid. Lipid dengan bagian hidrofilik dan hidrofobik membentuk struktur didalam larutan air. Bentuknya ditentukan oleh ukuran dari bagian hidrofobik dan hidrofilik. Ketika bagian kepala yang polar besar maka radius dari struktur lipid juga besar (a, b, c). Lipid dengan bagian kepala yang kecil dan ekor besar membentuk struktur yang terbalik (d, e). campuran lipid juga dapat membentuk gelembung (c). bilayer terbentuk ketika bagian hidrofilik dan lipofilik seimbang (f). bilayer bisa membentuk lipatan menjadi liposom dimana diameternya cukup besar dengan membentuk sedikit lipatan.



Gambar 2. Struktur liposom (Vasant, 2004).

Fosfolipid merupakan komponen dasar dari pembentukan liposom. Pembentukan liposom dibentuk dari pembengkakan fosfolipida (misalnya lesitin) yang didispersikan dalam air. Pembentukan struktur liposom hanya berlangsung pada konsentrasi fosfolipida yang rendah dan sangat bergantung sekali kepada bangun kimia fosfolipida dan juga dari harga pH, konsentrasi ion dan besaran berpengaruh lainnya. Kondisi gel yang terbentuk pada awalnya, yang disebabkan oleh pembentukan lapisan, pada suhu yang meningkat akan berubah menjadi kondisi cair (Voigh, 1995).

2. Kolesterol

Kolesterol sering ditambahkan ke dalam komposisi liposom, terakomodasi diantara molekul fosfolipid pada membran lipid lapis ganda liposom dengan perbandingan 1:1. Pengaruh kolesterol terhadap stabilitas

liposom adalah untuk pengepakan barisan molekul fosfolipid pada lipid lapis ganda liposom. Jadi molekul protein tidak mudah berpenetrasi ke permukaan liposom (Leekumjron, 2004).

Kolesterol merupakan komponen utama dari gelembung. Perpaduan dengan kolesterol mempengaruhi stabilitas dan permeabilitas gelembung. Konsentrasi kolesterol sangat penting dalam penyerapan obat dalam gelembung. Beberapa laporan bahwa efisiensi penyerapan meningkat dengan bertambahnya kolesterol dan dengan penggunaan Span 60 yang mana memiliki temperatur transisi yang tinggi. Juga telah dicobakan dengan menggunakan konsentrasi kolesterol yang tinggi memiliki efek yang rendah dalam penyerapan obat pada gelembung. Ini dapat dikaitkan dengan fakta bahwa kolesterol dalam batas tertentu dapat mengganggu struktur bilayer yang mendorong hilangnya penyerapan obat.





Gambar 3. Kolesterol pada gelembung (Leekumjron, 1984)

2. Bentuk-bentuk liposom

Bentuk-bentuk dari liposom meliputi vesikel multi lamelar (*Multi Lamellar Vesicle, MLV*), vesikel unilamellar (*Single Unilamellar Vesicle, SUV*) dan vesikel unilamellar besar (*Large Unilamellar Vesicle, LUV*), juga ada bentuk vesikel raksasa (*Giant Vesikel*).

a. Vesikel Multilamellar (*Multilamellar Vesicle, MLV*)

Multilamellar vesikel merupakan bentuk dari liposom yang terdiri dari beberapa lapis Liposom yang digunakan untuk obat hidrofilik dan hidrofobik yang dapat terpartisi kedalam lapisan lipid. Multilamellar vesikel dapat dikatakan sebagai bentuk awal liposom. Pertama kali diterangkan oleh Bangham pada tahun 1965. Mengandung beberapa (hingga 14) lapis lemak lapis ganda, (tersusun seperti bawang merah), dipisahkan satu dengan lainnya oleh lapisan larut air.

Preparasi multilamellar vesikel dapat dibuat dengan cara yang sederhana dengan peralatan laboratorium yang biasa. Faktor yang paling penting dalam preparasinya yaitu waktu, proses hidrasi, ketebalan lipid lapis tipis, konsenrasi, komposisi lipid, dan volume dapar. Untuk

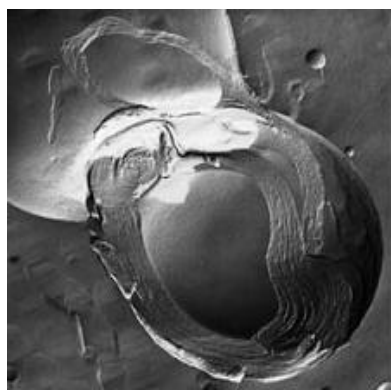
menyeragamkan ukuran liposom dapat dilakukan dengan pengocokan suspensi liposom dengan vortex yaitu untuk membuat campuran larutan homogen, sonikasi atau ekstruksi (Kozubek, 2000; Blazek, 2001).

b. Vesikel unilamellar kecil (*Small Unilamellar Vesicles, SUV*)

Liposom yang berbentuk vesikel unilamellar kecil dikelilingi oleh lapisan lemak tunggal, diameternya berkisar 25 – 50 nm (beberapa mengatakan hingga 100 nm). Liposom dengan lapisan tunggal (unilamellar vesikel) diperoleh dari proses sonikasi. Proses sonikasi harus dilakukan diatas temperatur transisi lipid yang digunakan. Bila dipanaskan di bawah temperatur tersebut akan menyebabkan agregasi dan terjadi kerusakan pada lipid lapis gandanya. Liposom hasil sonikasi yang berukuran 22-50 nm sangat tergantung dari komposisi lipid, waktu sonikasi dan jumlah kolesterol pada campuran lipid yang digunakan (Kozubek, 2000).

c. Vesikel unilamellar besar (*Large Unilamellar Vesicles, LUV*)

Vesikel unilamellar besar merupakan kelompok paling heterogen dari jenis gelembung, sama dengan SUV, dikelilingi oleh 1 lapis lemak lapis ganda diameternya berkisar 100 nm hingga mikron (Giant Vesicles). Vesikel ini dibentuk dari emulsi fosfolipid dalam dapar dengan kehadiran fase pelarut organik, diikuti dengan penguapan pelarut organik tersebut



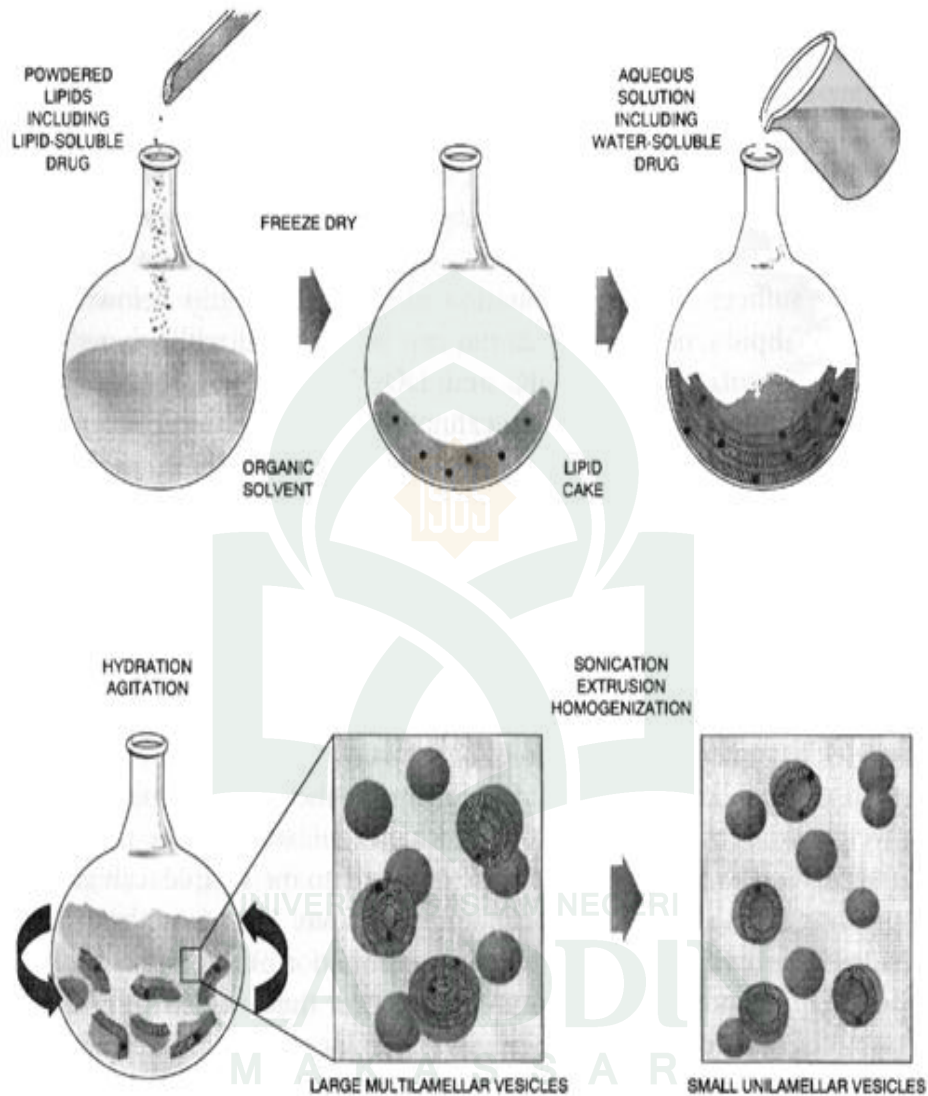
dibawah tekanan vakum seperti vakum pada saat rotavapor. Liposom LUV yang dihasilkan dengan cara ini disebut REV (*Reverse evaporation Vesicle*) (Kozubek, 2000; Verma, 2010).



Gambar 4. Bentuk-bentuk Niosom (Gregoriadis, 2007)

3. Pembuatan Liposom

Dalam pembuatan liposom ada dua tehnik yang umum digunakan yaitu dehidrasi-rehidrasi dan reverse phase sintetik. Dalam pengerjaannya, metode dehidrasi-rehidrasi terlihat dalam gambar dibawah ini



Gambar 5. Pembuatan liposom (Leekumjron, 2004)

Setelah terbentuk lapis tipis, ditambahkan fase airnya. Ketika agitasi, liposom yang terbentuk adalah multilamellar vesikel (MLV), saat direhidrasi membentuk large unilamellar vesikel (LUVs), atau small unilamellar (SUVs). Saat pembentukannya ada dua mekanisme yang terjadi yaitu enkapsulasi (

pembentukan liposom secara pasif menjerap obat yang larut dalam air pada bagian interlamelar) sedangkan bagian lain (pembentukan liposom secara pasif menjerap obat yang larut dalam pelarut organik terdapat pada bagian intralamelar).

Metode pembuatan yang dipilih harus sesuai dengan penggunaan liposom, metode pembuatan berpengaruh pada jumlah bilayer, ukuran, kapasitas distribusi dan efisiensi penjerapan pada fase air dan permeabilitas membran dari vesikel (Leekumjron, 2004).

Beberapa metode pembuatan liposom antara lain (Blazek, 2001; Verma, 2010; Tarekegn, 2010; Arora, 2007) :

a. Lipid film hydration (hidrasi lapis tipis)

Metode pembuatan liposom dengan cara hidrasi lapis tipis dapat dibuat dengan cara yang sederhana dengan peralatan laboratorium yang biasa meliputi pengeringan campuran bahan tambahan dari vesikel yaitu surfaktan dan kolesterol yang dilarutkan dalam pelarut organik (dieter ether, kloroform atau metanol) di dalam labu alas bulat. Larutan yang terbentuk dalam labu alas bulat dirotavapor agar lipid terdeposit dari pelarut organik dalam bentuk lapis tipis pada permukaan dinding labu. Sejumlah larutan dapat ditambahkan dan lipid akan terhidrasi pada temperatur diatas temperatur transisi lipidnya. Vesikel multilamellar yang

dihasilkan dapat diproses lebih lanjut melalui sonifikasi, ekstrusi atau penanganan lain untuk mengoptimalkan penyerapan obat.

b. Ether Injection (Injeksi Eter)

Campuran surfaktan - kolesterol dilarutkan dalam dietil eter dan diinjeksikan perlahan melintasi jarum ke dalam fase air. Terbentuk *Large Unilamellar Vesikel* (LUV) selama penguapan eter. Kelemahan dalam metode ini adalah sejumlah kecil eter sering tertinggal dalam suspensi vesikel dan sangat sulit untuk dikeluarkan.

c. Hand shaking (pengocokan)

Campuran surfaktan, kolesterol dilarutkan dalam dietil eter pada labu alas bulat, dan pelarut organik dikeluarkan pada temperatur kamar dibawah tekanan. Surfaktan kering dihidrasi dengan suatu fase air pada 50-60 °C dengan putaran yang lembut. Akan terbentuk *Large Multilamellar Vesikel* (LMVs).

d. Sonication

Suatu fase air ditambahkan ke dalam campuran surfaktan-kolesterol pada gelas vial. Kemudian campuran disonifikasi selama beberapa waktu tertentu. Dihasilkan vesikel kecil, uniform dan unilamellar. Vesikel niosom yang dihasilkan ini umumnya ukurannya sangat besar dibandingkan liposom, diameternya tidak lebih kecil daripada 100 nm.

e. Metode yang digambarkan oleh Handjani-Vila

Sejumlah yang sama lipid (atau campuran lipid) dan larutan air dari senyawa aktif dicampur dan digoyang untuk mendapatkan fase lamellar yang homogen. Campuran yang dihasilkan, dihomogenkan pada temperatur yang terkontrol dengan diputar atau ultrasentrifugasi.

f. Reverse Phase Evaporation (Penguapan fase balik)

Lipid-lipid dilarutkan dalam kloroform dan $\frac{1}{4}$ volume *Phosphat Buffer Saline* (PBS). Campuran disonifikasi dan diuapkan dibawah tekanan. Lipid yang terbentuk kemudian dihidrasi. Penguapan dilanjutkan hingga hidrasi sempurna.

g. Metode Alternatif

Ukuran dan jumlah bilayer dari vesikel yang terdiri dari polioksietilen alkil eter dan kolesterol dapat diubah pada cara alternatif ini. Temperatur diatas 60°C menghasilkan SUV hingga LMVs ($> 1\mu\text{m}$), Ketika pengocokan yang hebat pada temperatur kamar, menghasilkan efek yang berlawanan melalui perubahan vesikel multilamellar menjadi vesikel unilamellar. Perubahan dari vesikel multilamellar menjadi unilamellar pada temperatur lebih tinggi merupakan karakteristik dari surfaktan polioksietilen alkil eter.

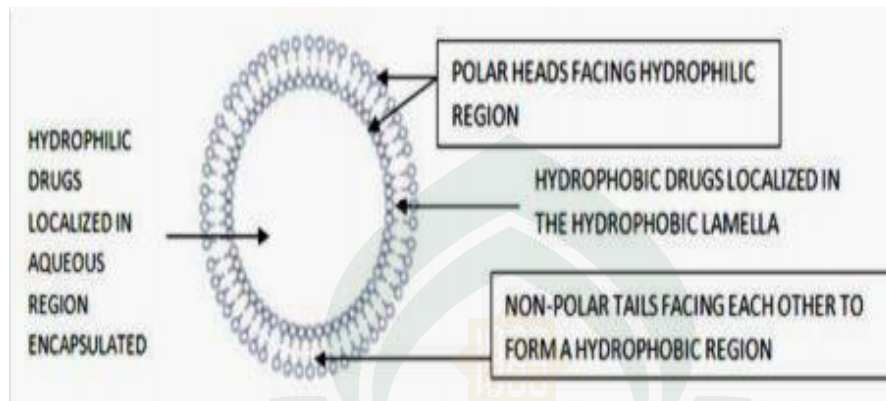
C. Niosom

Salah satu alternatif yang diajukan dalam pembuatan vesikel seperti liposom adalah dengan hidrasi campuran kolesterol dan surfaktan nonionik yang memiliki fungsi yang sama dengan liposom dikenal dengan nama niosom. Niosom adalah sistem vesikel yang mirip dengan liposom yang dapat digunakan sebagai pembawa obat ampifilik dan lipofilik. Niosom telah diteliti untuk pembawa obat berbagai rute pemberian obat yang paling umum seperti IM, IV, SK, okular dan transdermal. Niosom memiliki struktur surfaktan multilamellar dan oleh karena itu paling sesuai untuk obat hidrofobik atau ampifilik (Jufri, 2004).

Niosom atau gelembung surfaktan nonionik mikroskopis struktur pipih terbentuk pada campuran surfaktan nonionik dari alkil atau dialkyl kelas eter poligliserol dan kolesterol yang kemudian dihidrasi dengan air. Niosom dapat diubah atau dimodifikasi dengan penggabungan zat tambahan lain seperti kolesterol ke dalam membran dan dapat memiliki satu atau lebih lipid bilayer yang membungkus inti air. Berbagai macam bahan telah digunakan untuk membentuk niosom seperti surfaktan ester sukrosa dan polioksietilena surfaktan alkil eter (Shivanand, 2010).

Niosom merupakan gelembung surfaktan nonionik dan seperti liposom memiliki struktur bilayer. Niosom memiliki biaya produksi yang rendah, stabilitas yang tinggi sehingga penyimpanannya mudah. Niosom secara kimia stabil, dapat menjerap obat yang hidrofilik dan hidrofobik kedua-duanya dalam lapisan air atau

lapisan membran. Niosom juga memiliki toksisitas yang rendah karena sifat nonionik (Tarekegn, 2010).



Gambar 6. Struktur Niosom (Wagh, 2010).

1. Kelebihan Niosom

Niosom yang memiliki sifat biodegradable atau terdegradasi baik didalam tubuh, biokompatibel dan nonimunogenik dapat menyerap obat sama dengan liposom. Kestabilan kimia dari niosom lebih stabil dan proses pembuatannya yang lebih murah dibandingkan dengan liposom. Niosom dapat dienkapsulasi diantara struktur hidrofobik yang menyerap obat larut lipid dan struktur hidrofilik yang menyerap obat larut air dan menjaga obat dari kerusakan keasaman dan perusakan oleh enzim secara in vivo (Sharma, 2009).

Niosom memiliki bentuk (komposisi, fluiditas dan ukuran) membuat niosom dapat dirancang sesuai dengan bentuk yang diinginkan yaitu MLV, LUV dan SUV. niosom dapat meningkatkan efektifitas dari molekul obat

karena pelepasan obat dapat dikontrol dan tidak memerlukan kondisi khusus dalam penanganan dan penyimpanannya. Pada sediaan topikal dengan penggunaan vesikel niosom mampu melintasi kulit karena proses adsorpsi dan fusi serta kerusakan pada perintang stratum corneum dari struktur vesikel yang memiliki lapisan hidrofilik dan lipofilik seperti pada penetrasi secara enhancer (Tarekegn, 2010; Manosroi, 2003).

2. Rute pemberian Niosom

Niosom memiliki struktur surfaktan multilamellar dan oleh karena itu paling sesuai untuk obat hidrofobik atau ampifilik Niosom sebagai sistem pembawa obat yang merupakan perbaikan dari liposom telah banyak dilakukan penelitian dan sudah banyak sediaan yang telah diproduksi. Dari segi preparasi niosom, rute pemberian niosom juga telah diaplikasikan pada beberapa rute pemberian yaitu intramuskular, intravena, subkutan, okular dan transdermal (Jufri, 2004).

Baru-baru ini niosom lebih populer pada penggunaan topikal dan transdermal karena memiliki struktur yang spesifik seperti pada peningkatan penetrasi obat. Tingkat penetrasi obat melewati kulit sangat lemah dari rute pemberian obat secara transdermal. Peningkatan penetrasi obat secara transdermal bisa ditingkatkan dengan menggunakan pembawa obat seperti niosom. Niosom yang berinteraksi dengan kulit manusia dalam bentuk sediaan niosom mampu memperbaiki masuknya obat khususnya pada sulitnya

melewati lapisan stratum korneum, susahny masuk obat yang larut dalam air melewati transepidermal dan meningkatkan kelembutan dengan adanya struktur lipofilik sehingga menyebabkan kerusakan lapisan lipid kulit tidak terjadi (Shahiwala, 2002).

Niosom juga bisa dijadikan depot untuk menghasilkan sustain release dan bisa digunakan untuk obat hidrofilik dan lipofil. Niosom menjadi penghantar yang potensial pada penggunaan topikal karena dapat meningkatkan penetrasi obat, aksi lokal tersedia dalam bentuk depot *sustained release* dan memudahkan dalam pembawa matriks untuk obat hidrofilik dan hidrofobik (Sathali, 2010).

3. Bahan – bahan yang digunakan dalam formulasi Niosom

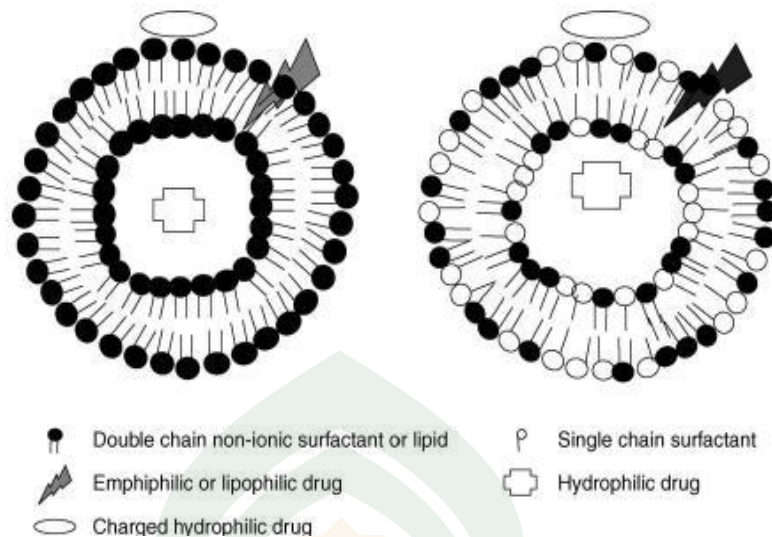
a. Surfaktan nonionik

Surfaktan yang dalam keadaan rendah mempunyai sifat dapat terabsorpsi pada sebagian atau seluruh antar muka sistem. Kerja paling penting dari zat pembasah adalah untuk menurunkan sudut kontak antara permukaan dengan cairan pembasah dan membantu memisahkan fase udara pada permukaan dan menggantinya dengan suatu fase cair. Surfaktan mempunyai gugus hidrofil dan lipofil yang seimbang sehingga mampu menjadi jembatan penghubung antara polar dan nonpolar yang dapat menyebabkan terjadinya interaksi antara ke 2 fase tersebut dengan baik. Apabila surfaktan dilarutkan ke dalam air maka gugus hidrofil akan berikatan dengan molekul air tetapi gugus nonpolar ditolak oleh air dan

didesak ke permukaan kemudian diadsorbsi pada antarmuka sehingga menurunkan tegangan permukaan sampai semua permukaan itu penuh ditutupi oleh surfaktan.

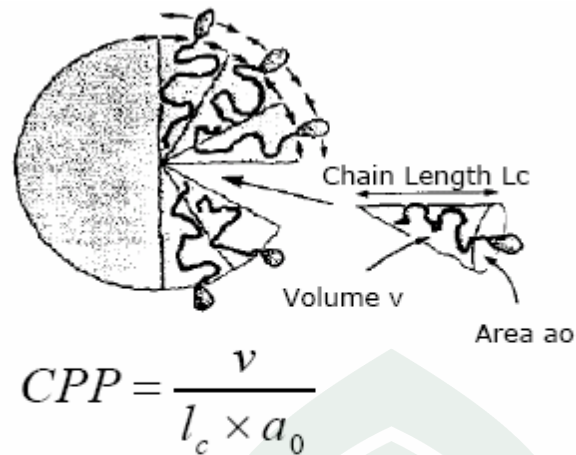
Surfaktan apabila dengan konsentrasi rendah berada dalam cairan maka surfaktan akan teradsorbsi pada permukaan dengan ukuran subkoloid, tetapi pada kadar yang lebih tinggi surfaktan akan mengumpul membentuk agregat yang disebut misel. Kadar dimulai terbentuk misel disebut *Critical Micelle Concentration* (CMC), sehingga perlu diperhatikan konsentrasi kenaikan surfaktan yang cocok untuk meningkatkan kelarutan obat (Martin, 1983).

Surfaktan nonionik merupakan komponen dasar dari penyusun niosom. Surfaktan nonionik memiliki gugus hidrofilik pada bagian kepala dan gugus lipofilik pada bagian ekornya. Oleh karena adanya struktur hidrofilik dan lipofiliknya ini menyebabkan mampu membentuk lapisan bilayer apabila ditambahkan fase air dengan volume yang sesuai dan mampu menjerap obat.



Gambar 7. Bentuk struktur surfaktan yang menjerap obat (Tarekegn, 2010)

Pemilihan surfaktan harus dilakukan berdasarkan harga HLB. Sebagai keseimbangan hidrofilik lipofilik merupakan indikator yang penting dalam kemampuan pembentukan gelembung terhadap beberapa surfaktan. Nilai HLB antara 4 sampai 8 didapatkan lebih sesuai untuk membentuk gelembung. Kemampuan surfaktan membentuk lapisan bilayer dari vesikel yang merupakan bagian dari misel tergantung pada nilai HLB (Hidrofilik lipofilik balance), Struktur kimia dari senyawa dan parameter kritikal packing. Hubungan antara struktur surfaktan meliputi ukuran hidrofilik yang terdapat pada bagian polar. Panjang dari rantai alkil memberikan kemampuan membentuk gelembung sebagaimana dijelaskan pada gambar dibawah ini



CPP ≤ 0.5 micelles form

CPP = (0.5-1.0) spherical vesicles form

CPP ≥ 1.0 inverted micelles form

Keterangan : V = hydrophobic group volume
 l_c = the critical hydrophobic group leng
 a_0 = the area hydrofilik group

Gambar 8. Parameter kemampuan membentuk gelembung (Tarekegn, 2010)

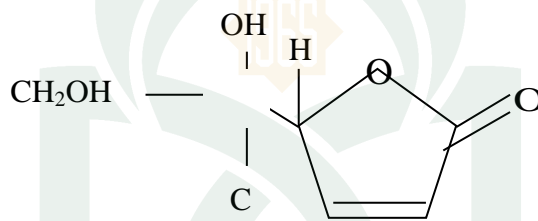
b. Kolesterol

Kolesterol ($C_{27}H_{45}OH$) merupakan bagian utama dari membran sel yang terdapat dalam sistem hewan. memiliki berat molekul 386,67, berwarna putih dan sedikit kuning, hampir tidak berbau, bentuk bulat, jarum, serbuk atau granul. Mudah larut dalam benzene, kloroform, larut dalam aseton. Kolesterol merupakan komponen dari niosom yang berfungsi untuk mengepak lapisan niosom yang terbentuk sama dengan liposom (Leekumjron, 2004).

D. Vitamin C

1. Sifat Fisika Kimia

Vitamin C dengan rumus kimia $C_6H_8O_6$ memiliki berat molekul 176,13 dan kestabilan mudah berubah akibat oksidasi namun stabil jika merupakan kristal murni berwarna putih. Kelarutan dari vitamin C yaitu mudah larut dalam air, agak sukar larut dalam etanol (95%), praktis tidak larut dalam kloroform P, dalam eter P dan dalam benzene P (Almatsier, 2009; Suharjo, 2006).



Gambar 9. Struktur Vitamin C (Depkes RI, 1979: 47)

2. Farmakologi

Vitamin C mudah diabsorpsi secara aktif dan mungkin pula secara difusi pada bagian atas usus halus lalu masuk ke peredaran darah melalui vena porta. Kadar vitamin C dalam darah hanya sebentar naik karena zat ini segera diambil jaringan dan setiap ada kelebihan segera dikeluarkan melalui ginjal. Tubuh dapat menyimpan hingga 1500 mg vitamin C bila konsumsi mencapai 100 mg per hari. Jumlah ini dapat mencegah terjadinya skorbut selama tiga bulan. Walaupun tubuh mengandung sedikit vitamin C, sebagian tetap akan

dikeluarkan. Makanan yang tinggi dalam seng atau pectin dapat mengurangi absorpsi sedangkan zat-zat di dalam ekstrak jeruk dapat meningkatkan absorpsinya (Suharjo, 2006).

Vitamin C dikenal sebagai antioksidan terlarut air paling dikenal, vitamin C secara efektif berfungsi sebagai antiradikal bebas, vitamin C dapat langsung bereaksi dengan radikal hidroksil, oksigen singlet dan lipid peroksida. Sebagai reduktor asam askorbat akan mendonorkan satu elektron membentuk semidehidroaskorbat yang tidak bersifat reaktif dan selanjutnya mengalami reaksi disproporsionasi membentuk dehidroaskorbat yang bersifat tidak stabil. Dehidroaskorbat akan terdegradasi membentuk asam oksalat dan asam treonat. Oleh karena kemampuan vitamin C sebagai penghambat radikal bebas, maka peranannya sangat penting dalam menjaga integritas membran sel didalam tubuh (Suhardjo, 2006).

Vitamin C juga berfungsi sebagai senyawa pereduksi, misalnya proteksi oksidasi pada metabolisme tirosin dan reduksi besi feri menjadi besi fero dalam metabolisme besi, kolagen. Memacu absorpsi besi (Suhardjo, 2006; Barasi, 2007; Almatsier, 2009).

a. Sintesis Kolagen

Fungsi vitamin C banyak berkaitan dengan pembentukan kolagen. Vitamin C diperlukan untuk hidroksilasi *prolin* dan *lisin* menjadi hidroksiprolin, bahan penting dalam pembentukan kolagen. Kolagen

merupakan senyawa protein yang mempengaruhi integritas struktur sel di semua jaringan ikat, seperti pada tulang rawan, matriks tulang, dentin gigi, membrane kapiler, kulit dan tendon (urat otot). Dengan demikian, vitamin C berperan dalam penyembuhan luka, patah tulang, peredaran di bawah kulit dan perdarahan gusi.

b. Sintesis Karnitin, Noradrenalin, Serotonin, dan Lain-lain

Karnitin memegang peranan dalam mengangkut asam lemak- rantai panjang ke dalam mitokondria untuk dioksidasi. Karnitin menurun pada defisiensi vitamin C yang disertai dengan rasa lemah dan lelah.

Perubahan dopamin menjadi noradrenalin membutuhkan vitamin C. Vitamin C berperan dalam perubahan triptofan menjadi 5-hidroksitriptofan dan pembawa saraf serotonin. Asam askorbat juga berperan dalam hidroksilasi berbagai steroid didalam jaringan adrenal. Konsentrasi vitamin C didalam kelenjar adrenal menurun bila aktifitas hormon adrenal meningkat. Dalam keadaan stress emosional, psikologis atau fisik, ekskresi vitamin C melalui urin meningkat. Vitamin C diperlukan untuk oksidasi fenilalanin dan tirosin dan perubahan folasin menjadi asam tetrahidrofolat.

c. Absorpsi dan Metabolisme Besi

Vitamin C mereduksi besi feri menjadi fero dalam usus halus sehingga mudah diabsorpsi. Vitamin C menghambat pembentukan

hemosiderin yang sukar dimobilisasi untuk membebaskan besi bila diperlukan. Absorpsi besi dalam bentuk nonhem meningkat 4 kali lipat bila ada vitamin C. vitamin C berperan dalam memindahkan besi dari transferin didalam plasma keferitin hati.

Angka kecukupan gizi vitamin C ialah 35 mg untuk bayi dan meningkat sampai kira-kira 60 mg pada dewasa. Efisiensi absorpsi akan berkurang dan kecepatan eksresi meningkat bila digunakan jumlah lebih besar. Beberapa obat diduga dapat mempercepat eksresi vitamin C misalnya tetrasiklin, fenobarbital dan salisilat. Perokok diperkirakan membutuhkan tambahan vitamin C 50 % untuk mempertahankan kadar normal dalam serum. Wanita yang menggunakan kontrasepsi oral juga mempunyai kadar vitamin C dalam serum yang rendah, akan tetapi pengaruh kliniknya tidak diketahui. Pada masa hamil dan laktasi diperlukan tambahan vitamin C 10-25 mg/hari (Almaitser, 2007).

3. Efek Samping

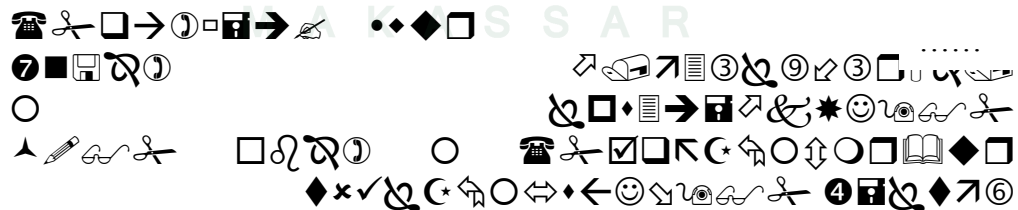
Efek samping vitamin C dengan dosis lebih dari 1 g/har meningkatkan peristaltik. Efek iritasi juga dapat menyebabkan uretritis nonspesifik terutama pada uretra distal. Dosis besar tersebut juga meningkatkan bahaya terbentuknya batu ginjal, karena sebagian vitamin C dimetabolisme dan dieksresi sebagai oksalat. Penggunaan kronik vitamin C dosis sangat besar dapat menyebabkan ketergantungan, dimana penurunan mendadak kadar

vitamin C dapat menimbulkan *rebound scurvy*. Hal ini dapat dihindari dengan mengurangi asupan vitamin C secara bertahap. Vitamin C mega dosis parenteral dapat menyebabkan oksalosis yang meluas, aritmia jantung, dan kerusakan ginjal berat.

E. Tinjauan Islam tentang Pengobatan

1. Anjuran untuk berobat

Obat atau syifa merupakan zat yang berfungsi untuk memberikan suplemen bagi tubuh untuk meregenerasi sel yang rusak dan menyembuhkan penyakit. Islam sangat menganjurkan untuk memperhatikan tentang pengobatan baik itu dari segi keharusan berobat dan hukum bahan-bahan yang digunakan dalam berobat serta penggunaan obat yang tidak menimbulkan kerugian pada orang yang mengkonsumsi obat. Firman Allah swt. yang menyebutkan agar tidak menjerumuskan diri kedalam kerugian Q.S. Al Baqarah (2): 195



Terjemahnya :

Dan belanjakanlah (harta bendamu) di jalan Allah, dan janganlah kamu menjatuhkan dirimu sendiri ke dalam kebinasaan, dan berbuat baiklah, Karena Sesungguhnya Allah menyukai orang-orang yang berbuat baik.

Dari ayat ini Allah swt. memberikan peringatan kepada manusia untuk tidak menjatuhkan dirinya ke dalam kebinasaan. Sama halnya dari segi pengobatan, apabila obat yang dikonsumsi untuk tujuan pengobatan pada penyakit tertentu dalam proses sampainya obat pada reseptor atau tempat kerja obat menimbulkan kerugian maka dapat dikategorikan sebagai menjatuhkan diri dalam kebinasaan. Oleh karena itu, diharuskan untuk mencari alternatif lain dalam pengobatan.

Vitamin C kebanyakan bersumber dari bahan alam dan sudah banyak dalam bentuk sintetis. Islam tidak melarang penggunaan vitamin C dalam bentuk sintetisnya. Vitamin C merupakan vitamin yang sangat vital didalam tubuh manusia karena membantu proses regenerasi sel dan mempunyai sifat sangat mudah larut didalam air sehingga vitamin C mudah dikeluarkan dari dalam tubuh. Disamping itu konsumsi vitamin C yang melebihi dosis dan penggunaan secara terus menerus untuk mencukupi kebutuhan vitamin C pada penggunaan secara peroral rentan terhadap iritasi lambung (Sakr, 1993).

Terjadinya iritasi lambung dapat menyebabkan beberapa penyakit gastrointestinal, oleh karena itu perlu penggunaan vitamin C yang tidak menimbulkan kerugian pada penggunaannya. Dari ayat diatas juga menganjurkan untuk berbuat baik, apakah berbuat baik terhadap sesama manusia maupun terhadap diri sendiri. Berbuat baik terhadap diri sendiri yaitu apabila ditimpa penyakit maka wajib untuk meminta kepada Allah swt. kesembuhan disertai ikhtiar untuk berobat.

Adapun kebaikan secara luas, bagi para Farmasist Islam dituntut untuk mencari obat yang dapat memberikan kesembuhan tanpa ada efek samping yang merugikan karena setiap penyakit yang ada di dunia ini, Allah swt. telah menyediakan obatnya. Hal ini sesuai Hadits Nabi Muhammad saw. yang diriwayatkan oleh Muslim dari hadits Abu Zubair, dari Jabir bin Abdillah, dari Nabi Muhammad saw. :

عَنْ جَابِرٍ عَنْ رَسُولِ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ أَنَّهُ قَالَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ (رواه مسلم)

Artinya :

Dari Jabir dari Rasulullah saw. bersabda Masing-masing penyakit pasti ada obatnya. Kalau obat sudah mengenai penyakit, penyakit itu pasti akan sembuh dengan izin Allah Azza wa jalla (HR. Muslim).

Dari hadits diatas dapat disimpulkan bahwa kehidupan manusia tidak terlepas dari penyakit. Penyakit yang dialami manusia terdiri dari penyakit rohani dan penyakit jasmani. Penyakit jasmani sering muncul karena dipicu faktor penyakit rohani seperti berlebih-lebihan dalam makanan atau malas mengkonsumsi zat-zat gizi seperti vitamin (Faiz Almath, 1991).

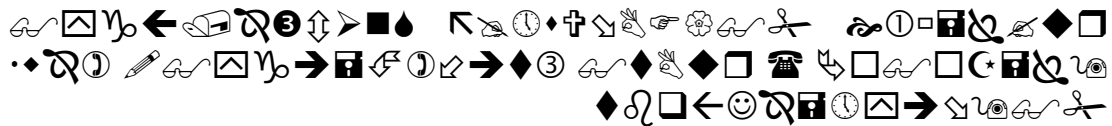
2. Kedudukan ilmu dalam pengobatan

Dalam Islam untuk disiplin ilmu, dibicarakan misalnya ajaran agama Islam berkaitan dengan masalah sakit dan penyakit, kesehatan untuk disiplin ilmu kedokteran. Dalam membicarakan tentang penyakit dan obat harus dengan ilmu yang memadai dan dituntut untuk berfikir bagaimana penyakit

tersebut muncul serta cara penanganannya yang lebih sesuai (Daud, 2000).

Firman Allah swt. yang menyebutkan tentang orang yang berfikir Q.S. Al

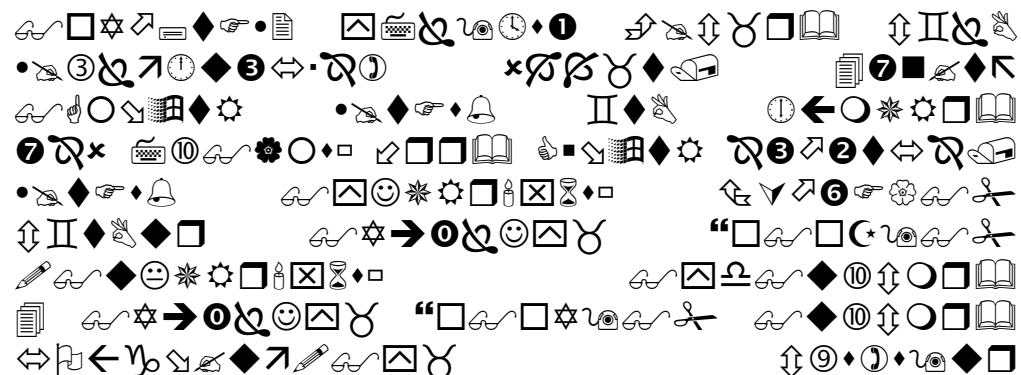
‘Ankabuut (29):43



Terjemahnya :

Dan perumpamaan-perumpamaan Ini kami buat untuk manusia; dan tiada yang memahaminya kecuali orang-orang yang berilmu.

Dari ayat ini menyebutkan hanya orang yang berilmulah yang mampu memahami sesuatu. Pengobatan merupakan disiplin ilmu yang membutuhkan pengetahuan yang mendalam tentang bagaimana obat yang sesuai, komponen dari obat, penyakit dari pasien dan banyak hal yang terkait dengan penyakit dan obat. Oleh karena itu upaya untuk kesehatan dan pengobatan menjadi kewajiban bagi orang yang mengetahui ilmu tentang obat. Allah swt. menggambarkan orang yang memberikan pertolongan kepada seseorang sama dengan memberikan pertolongan kepada seluruh manusia. Firman Allah swt. yang menyebutkan untuk menolong sesama manusia Q.S. Al Maidah (5):32



Allah swt. menurunkan penyakit dan menuntut manusia untuk mencari pengobatan yang sesuai dengan syariat. Usaha maksimal dalam pengobatan

baik itu pasien yang berobat maupun Farmasis Islam yang membuat obat harus dipahami sebagai sebab. Penyebab kesembuhan adalah hanyalah Allah swt. (Shihab, 1997).

3. Islam dan teknologi pengobatan

Islam memandang ilmu pengetahuan dan teknologi pengobatan sebagai cabang dari ilmu pengetahuan untuk memahami secara ilmiah dari cara pengobatan dengan memperhatikan bagaimana cara seseorang untuk merancang suatu obat yang lebih baik digunakan bagi manusia dengan meminimalkan kerugian yang ditimbulkan. Pengetahuan semacam ini merupakan karunia yang sangat besar dari Allah swt., sehingga kita harus terus berusaha untuk menggali ilmu-ilmu pengobatan. Hal ini disebutkan dalam Firman Allah swt. dalam surah Al Baqarah (2) : 269



Terjemahnya :

Allah menganugerahkan Al hikmah (kefahaman yang dalam tentang Al Quran dan As Sunnah) kepada siapa yang dikehendaki-Nya. dan barangsiapa yang dianugerahi hikmah, ia benar-benar Telah dianugerahi karunia yang banyak. dan Hanya orang-orang yang berakallah yang dapat mengambil pelajaran (dari firman Allah).

Anugrah hikmah yang Allah swt. kehendaki kepada ummatnya merupakan karunia yang sangat besar. Diantara hikmah yang paling penting yaitu kemampuan dalam hal pengobatan. Seseorang yang memiliki hikmah

dalam pengobatan harus mampu mengetahui teknologi pengobatan seperti pada pengobatan dengan menggunakan sistem penghantaran obat kedalam tubuh yang berukuran sangat kecil. Pengembangan sistem penghantaran obat ini untuk memberikan kenyamanan dalam penggunaan dan meminimalkan efek merugikan yang dapat ditimbulkan. Vitamin C secara umum dikonsumsi peroral menimbulkan kerugian bagi manusia sehingga diperlukan penghantar vitamin C untuk meminimalkan kerugian tersebut.



BAB III

METODE PENELITIAN

A. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat-alat gelas yang biasa digunakan di laboratorium, Timbangan Analitik (KERN ALJ 220-4NM), Rotary Evaporator (Heidolp Vavor), Shaker (Heidolp unimax), Desikator, Spektrofotometer UV-VIS (Genesys), sentrifuge (PLC series), Vorteks (Heidolp reax control), mikroskop (Zeiss).

2. Bahan

Vitamin C (EC-EMB 45053), Surfaktan non ionik Tween 60 (Merk) dan Span 60 (Merk), Kertas watman nomor 1, Kolesterol (Merk), Metanol (Merk), Kloroform (Merk), KH_2PO_4 (Merk), NaOH (Merk).

B. Metode kerja

1. Pembuatan niosom

Surfaktan nonionik dan kolesterol (dalam perbandingan sesuai Tabel 1) dilarutkan dalam metanol kloroform perbandingan 2:1 dalam labu alas bulat 100 ml. Bahan dicampur dan diuapkan dengan rotavapor pada suhu 60°C, 100 rpm sampai lembut dan terbentuk lapisan tipis pada dinding gelas. Lapisan

tipis yang terbentuk dihidrasi dengan larutan vitamin C dalam larutan Buffer Fosfat pH 7,4 selama 45 menit pada suhu 25°C, dengan menggunakan *shaker*, selanjutnya dihidrasi kembali pada suhu 2 – 8°C selama 3 jam. Suspensi dipisahkan dengan disentrifus pada 3000 rpm selama 30 menit. Suspensi yang telah disentrifugase disaring dengan kertas watman nomor 1. Supernatannya diambil dan diukur kadar obat yang tidak terjerap dengan pengujian dilakukan dalam kondisi yang dikontrol sumber cahayanya.

Tabel 1.
Perbandingan mol Surfaktan – Kolesterol pada pembuatan niosom Vitamin C

Formula	Span 60 (μmol)	Tween 60 (μmol)	Kolesterol (μmol)	Vitamin C (mg)
A	75		75	10
B		75	75	10
C	75		75	30
D		75	75	30

2. Penentuan % Obat yang terjerap (PDE)

a. Pembuatan kurva baku vitamin C

1. Dibuat satu konsentrasi vitamin C dengan pelarut PBS pH 7.4, kemudian ditentukan panjang gelombang maksimumnya dengan spektrofotometer UV

2. Dibuat satu seri konsentrasi vitamin C lalu diukur serapannya pada spektrofotometer UV pada panjang gelombang yang telah ditentukan pada pembuatan satu konsentrasi vitamin C dengan pelarut PBS pH 7,4 Kemudian dibuat persamaan kurva bakunya.

b. Supernatan dari hasil sentrifugasi ditetapkan kadarnya dengan menggunakan spektrofotometer UV panjang gelombang sekitar 302 nm untuk menetapkan konsentrasi obat bebas (yang tidak terjerap),

Persentase obat terjerap (PDE) dihitung dengan rumus (Verma, 2010)

$$\% \text{ terjerap} = \{ (T - C) / T \} \times 100\%$$

T = total jumlah obat yang ditambahkan dalam formula

C = jumlah obat yang terdeteksi pada supernatan (tidak terjerap)

3. Pengujian Karakteristik Niosom yang terbentuk

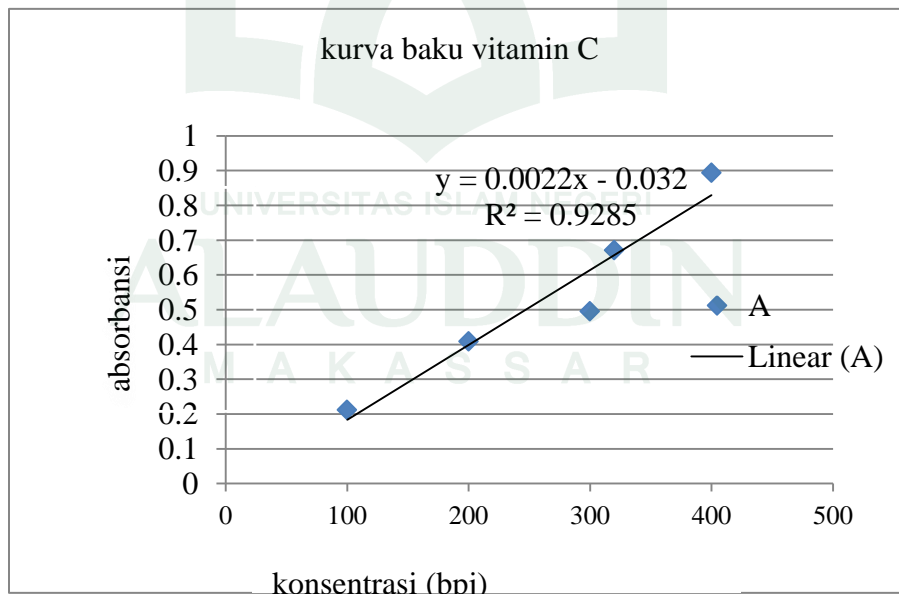
Pengamatan bentuk dan ukuran niosom dilakukan menggunakan mikroskop.

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

1. Pembuatan kurva baku Vitamin C

Pembuatan kurva baku Vitamin C dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang maksimum 302 nm. Kurva baku Vitamin C menunjukkan hubungan linear antara absorbansi (y) dan konsentrasi Vitamin C (x) dalam pelarut PBS pH 7,4. Persamaan regresi linear kurva baku Vitamin C memberikan nilai $R^2 = 0.928$ dengan persamaan sebagai berikut :



Gambar 10. Kurva baku Vitamin C dalam pelarut PBS 7,4

2. Jumlah Vitamin C yang Terjerap dalam Niosom

Jumlah Vitamin C yang terjerap dalam niosom (PDE) dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 2.

Rata-rata penjerapan Vitamin C oleh Niosom

Formula	Surfaktan nonionik	perbandingan Surfaktan Nonionik : Kolesterol (μmol) (1:1)	Vitamin C (mg)	Jumlah obat yang terjerap (%)
A	Span 60	75 : 75	10	99,125
B	Tween 60	75 : 75	10	92.45
C	Span 60	75 : 75	30	68.36
D	Tween 60	75 : 75	30	47.55

3. Karakteristik Niosom

Niosom yang dihasilkan berbentuk Multilamellar vesikel dengan ukuran ukuran kurang lebih 1,5 μm hingga 25 μm .

B. Pembahasan

Sistem penghantaran obat niosom merupakan golongan vesikel atau gelembung yang bersifat non imunologik, *biodegradable* dan *biocompatble* dengan struktur yang sama dengan liposom. Niosom dibuat dari surfaktan

nonionik dan kolesterol. Pada penelitian ini dibuat niosom dengan menggunakan campuran surfaktan nonionik yaitu span 60/Tween 60 dengan Kolesterol.

Span 60/Tween 60 merupakan surfaktan nonionik yang memiliki struktur hidrofilik di bagian kepalanya dan gugus hidrofobik di bagian ekornya yang secara spontan akan membentuk vesikel (gelembung) dengan struktur yang mirip dengan membran sel saat dihidrasi. Surfaktan nonionik lebih stabil dibandingkan fosfolipid dalam pembentukan vesikel. Fosfolipid sebagai sumber lipid pada pembuatan liposom mudah teroksidasi sehingga memerlukan penanganan khusus pada pembuatan (gas inert). Niosom dengan surfaktan sebagai pembentuk struktur lipid gandanya dapat dibuat dalam kondisi laboratorium dengan keberadaan oksigen karena gugus lipid ini tidak mudah teroksidasi.

Perpaduan surfaktan nonionik dengan kolesterol memberikan pengaruh pada stabilitas dan permeabilitas gelembung. Kolesterol akan mengepak barisan molekul lipid (surfaktan) pada struktur lipid lapis ganda niosom. Pengepakan ini bertujuan untuk menghindari kebocoran pada lapisan niosom sehingga obat yang terperap didalam niosom tidak mudah keluar. Kolesterol sering ditambahkan ke dalam komposisi vesikel (liposom/niosom) agar terakomodasi diantara molekul lipid pada membran lipid lapis ganda dari vesikel (liposom/niosom). Perbandingan lipid dan kolesterol 1:1 adalah perbandingan terbaik dari campuran lipid dan kolesterol yang memungkinkan niosom yang terbentuk lebih fleksibel. Kelebihan kolesterol dapat membuat niosom menjadi kaku sehingga

menyebabkan proses absorpsi, distribusi dan pelepasan obat dari niosom lebih sukar (Gregoriadis, 2007).

Niosom dapat dibuat dengan berbagai cara. Metode hidrasi lapis tipis adalah metode konvensional yang paling sering digunakan karena lebih mudah. Beberapa metode pembuatan yang lain seperti injeksi eter dan pengocokan memberi hasil yang tidak memuaskan. Metode ini menghasilkan niosom dengan agregat yang banyak, penjerapan yang kecil dan beberapa fenomena lain (Shahiwala, 2002). Peralatan yang digunakan pada pembuatan niosom dengan metode hidrasi lapis tipis sangat sederhana yang hanya meliputi rotavapor dan alat pemisah agregat dari vesikel yang terbentuk. Pada pembuatan dengan metode hidrasi lapis tipis ini, obat dan lipid dilarutkan dengan pelarut yang dapat melarutkan keduanya yaitu obat dan campuran lipid serta penguapan dilakukan pada suhu transisi dari campuran lipid. Pada penelitian ini, digunakan suhu 60°C, dimana span 60/ tween 60 dan kolesterol mengalami transisi pada suhu ini dari fase padat ke cair setelah pelarut menguap dan mulai membentuk lapis tipis pada dinding labu. Pemanasan diatas temperatur transisinya menyebabkan surfaktan nonionik akan melewati fasa kristal cair dan selanjutnya berubah menjadi fasa cair sehingga meningkatkan pergerakan molekulnya. Proses transisi ini terjadi karena adanya interaksi intramolekul pada surfaktan nonionik dan antarmolekular surfaktan nonionik pada lipid lapis ganda. Sisa pelarut dihilangkan dengan menyimpan lapis tipis dalam desikator selama 24 jam. Penguapan dan penarikan uap pelarut oleh adsorban dalam desikator selama 24 jam telah cukup menghilangkan sisa pelarut

pada lapis tipis dengan indikator penegas adalah mengeringnya lapisan tipis pada dinding labu.

Pembentukan niosom secara spontan terjadi saat lapis tipis dihidrasi dengan PBS pH 7,4, ditandai dengan terbentuknya suspensi dengan batas yang jelas. Hidrasi adalah proses masuknya air dan zat yang terlarut kedalam vesikel. Hidrasi dilakukan dengan menggunakan fase air yang dapat melarutkan obat. Obat larut air seperti vitamin C akan masuk keruang inti niosom dan pada bagian hidrofilik lipid lapis gandanya. Hidrasi ini dilakukan untuk mengembangkan vesikel dan mengoptimalkan penyerapan obat. Obat yang terjerap dalam niosom dapat berasal dari obat dengan berat molekul rendah maupun tinggi. Obat terjerap karena terjadi interaksi antara obat dengan bagian hidrofilik atau campuran keduanya.

Proses hidrasi dimulai dengan formasi fasa serbuk dalam air dan setelah itu terbentuk fasa lipid yang stabil karena optimasi proses hidrasi dilakukan tetap. Untuk memekatkan fasa lipid dalam air memerlukan temperatur rendah agar terbentuk fasa gel. Jadi dalam pembuatan niosom, surfaktan dan kolesterol di bawah temperatur transisinya akan membentuk suatu fasa gel atau fasa padat.

Vesikel yang mengembang terjadi karena masuknya air ke dalamnya, sehingga dengan adanya obat terlarut pada fase air, diharapkan obat yang masih berada diluar akan ikut masuk ke dalam vesikel. Proses hidrasi dimaksudkan untuk membawa larutan vitamin C ke dalam lapisan tipis yang terbentuk sehingga vitamin C akan terdisposisi dan terdifusi masuk ke dalam lapisan vesikel atau menuju ruang berair pada bagian core dari niosom. Untuk mengoptimalkan proses

hidrasi ini kemudian disimpan pada suhu 2-8⁰C untuk memberikan kemampuan mengembang dari lapisan tipis yang telah dimasukkan larutan vitamin C dan lebih mengoptimalkan proses masuknya obat ke dalam vesikel niosom yang terbentuk (Gregoriadis, 2007).

Niosom yang terbentuk membentuk suspensi dalam larutan. Untuk memisahkan dan memperkecil ukuran vesikel, dilakukan pemisahan agregat menggunakan vortex sampai semua lapisan tipis pada dinding labu bercampur optimal dengan larutan suspensi yang terbentuk serta terjadi pemisahan agregat. Hasil pengamatan bentuk niosom vitamin C menunjukkan bahwa niosom ini berbentuk vesikel multilamellar (MLV). Bentuk vesikel seperti ini menunjukkan penyerapan optimal dari suatu senyawa obat yang dapat terjerap dalam lapisan-lapisan lipid vesikel.

Pengamatan ukuran niosom vitamin C yang terbentuk berukuran kurang lebih 1,5 μm hingga 25 μm . ukuran yang beragam ini kemungkinan disebabkan karena proses pemisahan agregat yang tidak maksimal. Pada penelitian ini, pemisahan agregat dilakukan dengan vortex. Pemisahan dengan destruksi dan sonikasi akan mampu memperkecil ukuran vesikel.

Niosom merupakan vesikel yang terdiri dari surfaktan nonionik dan kolesterol. Surfaktan nonionik memiliki banyak struktur atau bentuk dan pada penelitian ini digunakan 2 surfaktan untuk mengamati yang paling optimal penyerapannya yaitu span 60 dan tween 60 dengan konsentrasi yang sama. Pada penelitian ini dilakukan perbandingan tingkat optimasi penyerapan niosom

vitamin C dengan membandingkan surfaktan penyusun niosom yaitu span 60 dan tween 60 dengan perbandingan tetap 1:1 terhadap kolesterol, serta peningkatan bobot vitamin C yang dihidrasi. Hasil pengukuran kadar vitamin C yang terjerap (PDE) menunjukkan bahwa menggunakan span 60 sebagai pembentuk niosom lebih tinggi penyerapan vitamin Cnya dibandingkan dengan tween 60.

Pada pembuatan niosom formula A (Span 60) B (Tween 60) dengan konsentrasi surfaktan 75 μmol dan vitamin C 10 mg, terjadi penyerapan obat yang maksimal dengan nilai absorbansi vitamin C supernatan (sisa vitamin C) yang sangat kecil yaitu 0,003. Nilai absorbansi ini yang diintegrasikan kedalam persamaan garis lurus kurva baku vitamin C diperoleh kadar vitamin C yang terjerap dalam niosom sebesar 99,25%. Untuk formula B dengan menggunakan surfaktan nonionik tween 60 didapatkan nilai absorbansi sebesar 0.119 dengan vitamin C yang terjerap sebanyak 92,45%.

Pada formula C (Span 60) dan D (Tween 60) ditingkatkan kadar vitamin Cnya yaitu 30 mg pada konsentrasi surfaktan yang sama 75 μmol diperoleh kadar rata-rata vitamin C yang terjerap untuk formula C sebesar 68,36%. Adapun pada formula D vitamin C yang terjerap sebesar 47,55%. Dari hasil ini dapat diperoleh niosom yang terbentuk dari perbandingan konsentrasi lipid ini kemungkinan masih mampu menyerap vitamin C dengan konsentrasi surfaktan yang sama (Formula C dan D), diperoleh kadar vitamin C terjerap lebih tinggi pada niosom yang terbentuk dari campuran surfaktan span 60 dengan kolesterol dibandingkan dari jenis tween 60. Hal ini kemungkinan disebabkan karena kelarutan tween

yang tinggi dalam air sehingga tween tidak maksimal membentuk vesikel dan bertahan pada medium hidrasi bersama vitamin C.

Peningkatan konsentrasi surfaktan akan menghasilkan niosom dengan kemampuan menyerap vitamin C yang lebih besar lagi, tetapi ukuran niosom akan semakin besar pula. Untuk suatu sistem penghantaran seperti niosom kemampuan menyerap obat yang tinggi dengan konsentrasi lipid penyusun yang rendah adalah lebih baik, karena akan membentuk vesikel dengan ukuran yang lebih kecil sehingga memungkinkan absorpsi lintas membran yang lebih baik. Hal ini tergantung dari berapa obat yang bisa masuk kedalam vesikel yang terbentuk sesuai dengan ukuran vesikel niosom tersebut. Ukuran niosom ditentukan oleh besarnya konsentrasi yang digunakan. Tingkat optimal obat yang terjerap didalam niosom ditentukan oleh seberapa kecil ukuran niosom yang terbentuk dan besarnya obat yang terjerap.

Ukuran dan bentuk niosom sangat berpengaruh dalam proses distribusi dan absorpsinya didalam tubuh khususnya sampainya obat pada sisi reseptor. Oleh karena itu pertimbangan ukuran niosom yang terbentuk harus menjadi dasar dalam proses pembuatan niosom dengan penyerapan obat yang optimal. Pada penelitian ini bentuk niosom yang didapat yaitu MLV (Multilamellar Vesikel) yang terdiri dari beberapa lapisan niosom dan ukuran kurang lebih 1,5 μm hingga 25 μm dan bentuknya yang elastis tidak kaku. Tingkat elastisitas pada penelitian ini menunjukkan tween 60 lebih elastis dibandingkan dengan span 60 seperti terlihat pada gambar formula D bagian 2.

BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

1. Niosom yang terbentuk dari surfaktan nonionik span 60 dan tween 60 mampu menyerap kadar vitamin C sebanyak 68,36% dan 47.55%.
2. Niosom yang terbentuk dari span 60 menyerap vitamin C lebih optimal dengan PDE terhadap vitamin C 68,36% pada perbandingan surfaktan : kolesterol 75 μ mol: 75 μ mol.
3. Niosom vitamin C yang terbentuk berukuran kurang lebih 1,5 μ m hingga 25 μ m dengan jenis multilamellar vesikel (MLV).

B. Saran

Perlu dilakukan penelitian tingkat bioavailabilitas niosom vitamin C melalui berbagai rute pemberian.

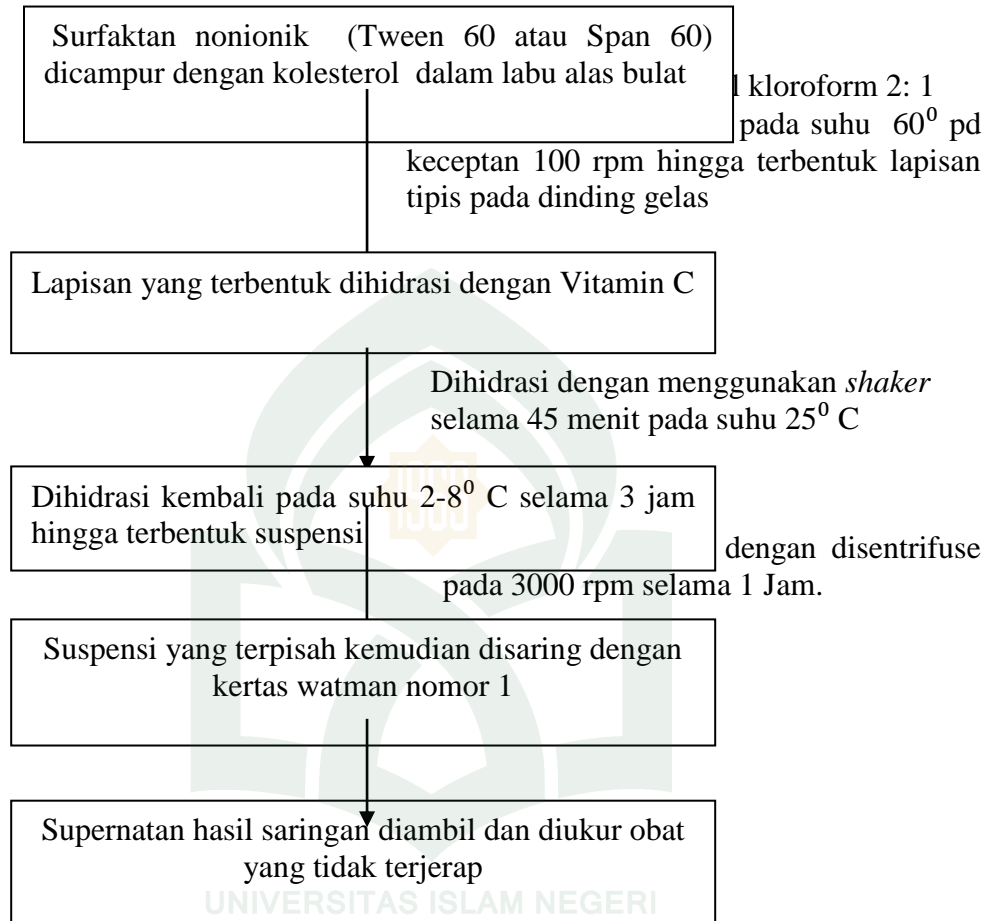
DAFTAR PUSTAKA

- Al-Qur'an dan Terjemahannya*. Departemen Agama Republik Indonesia. Semarang. 1998.
- Almatsier, Sunita (2009). *Prinsip dasar ilmu gizi*. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta.
- Al math, M. Faiz (1991). *1100 Hadits Terpilih Sinar Ajaran Muhammad*. Gema Insani Press. Jakarta.
- Anonim (1979), *Farmakope Indonesia Edisi III*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Arora, Rajnish and Jain,C.P.(2007) *Advances in Niosome as a Drug carrier*, Asian Journal of Pharmaceutics 1(1) April-June.
- Blazek-Welsh, A.I dan D.G. Rhodes. (2001), *Maltodextrin-based Proniosome*, AAP Pharmaceutical Sciences.
- Barasi, Mari (2007). *At a Galance Ilmu gizi*. Erlangga. Jakarta.
- Daud, H. mohammad (2003). *Pendidikan Agama Islam*. Ed.1 Cet.3, Raja grafindo persada. Jakarta.
- Gregoriadis, Gregory (2007), *Liposome Technology; Liposome Preparation and Related Techniques*, Third Edition,Vol I, Informa Healthcare USA, Inc. 21-32.
- Gregoriadis, Gregory (2007), *Liposome Technology; Entrapment of Drug and Others Material into Liposome* , Third Edition,Vol II, Informa Healthcare USA, Inc.
- Ismail, Isriany (2010). *Uji tingkat Bioavailabilitas Niosom Ketoprofen pada Kelinci*. Makassar

- Jufri, Mahdi, E. Anwar, Joshita D. (2004). *Pembuatan Niosom Berbasis Maltodekstrin DE 5-10 dari pati singkong (Manihot utilissima)*. Majalah ilmu kefarmasian, Vol I(1).
- Jufri, Mahdi (2004), *Arah dan Perkembangan Liposom Drugs Delivery System*, Majalah Ilmu Kefarmasian, Vol I(2).
- Kozubek, Arkadiusz, et.al. (2000) *Liposomal Drug Delivery, a novel approach: PLARomes*, Acta Biochimica Polonica, Vol 47(3) 639-649.
- Leekumjorn, Sukit (2004). *Synthesis and Characterization of Potensial Drug Delivery Systems using Nonionic Surfactant "Niosom"*.
- Manusroi, Aranya, et.al. (2003), *Characterization of vesicles prepared with various non-ionic surfactan mixed with colessterol*, Colloids and Surfaces B:Biointerfaces 30(2003).
- Martin, Alred dkk (2008). *Farmasi fisik dasar-dasar kimia fisik dalam ilmu farmasetik*, edisi ketiga. UI-Press. Jakarta.
- Minarno, Eko (2008), *Gizi dan Kesehatan perspektif Al-Qur'an dan Sains*. UIN-Malang Press. Malang.
- Muhammad, Mahmud (2007). *Mukjizat Kedokteran Nabi berobat dengan Rempah dan Buah-buahan*. Qultum Media. Jakarta selatan.
- Ranade, Vasant V and Hollinger, Maunfred (2004). *Drug Dilevery System*, CRC Press.
- Sakr, H. ahmad (1993). *A Muslim Guide to Food Ingredients*. 6th edition. Foundation for Islamic knowledge. USA.
- Sathali, A. Abdul Hasan, G. Rajalakshmi (2010). Evaluation of Transdermal Targeted

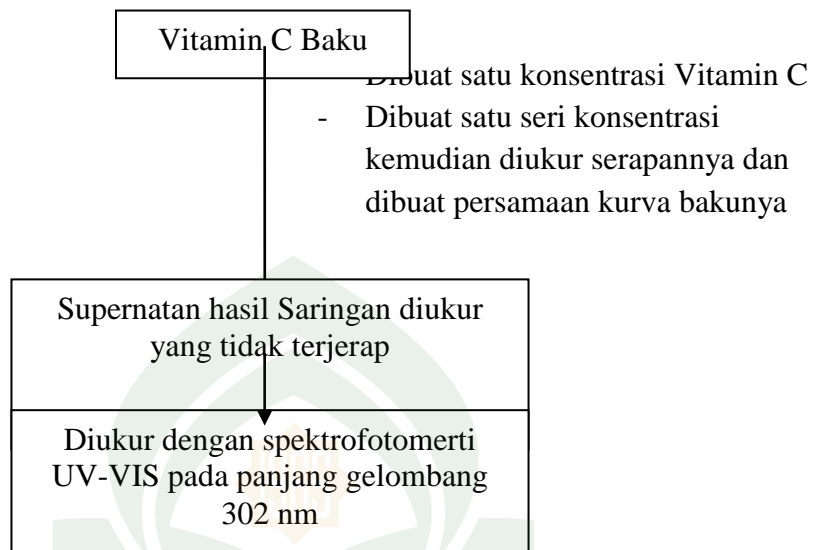
- Saltzman, W. Mark (2001), *Drug Delivery; Engineering Principles for Drug Therapy*, Oxford University Press, Inc., New York.
- Shahiwala, Aliasgar dan Misra, Ambikanandan (2002). *Studies in topical application of niosomally entrapped Nimesulide*, J Pharm Pharmaceutical Sciences, 5(3) 220-225.
- Sharma, S. kumar, M. Chauhan and N. anilkumar (2009). *Span-60 Niosomal Oral Suspension of fluconazole: formulation and in vitro evaluation*, JPRHC Vol 1(2): 142-156.
- Shivanand, Pandey (2010). *Development and Characterization of Cefpodoxime proxetil Niosom*. IJPWR Vol 1(3)
- Shihab, M. Quraish (1997). *Wawasan Al Qur'an: Tafsir maudhu'i atas berbagai persoalan ummat*. Mizan. Bandung.
- Suhardjo (1992). *Prinsip-prinsip Ilmu Gizi*. Kanisius. Yogyakarta.
- Tarekegn, Alemayehu, dkk (2010). *Niosom in targeted drug delivery: some recent advances*, IJPSR Vol 1(9): 1-8.
- Wagh, D. Vijay and onkar J.D. (2010) *Niosomes as ophthalmic drug delivery system*. Journal of pharmacy research 3(7).
- Verma, Surender, S.K. Singh, Navneet S., P. Mathur, V. Valecha (2010). *Nanoparticle vesicular system: A versatile tool for drug delivery*. J. Chem. Res. Vol 2 (2): 496-509.
- Voigh, Rudolf (1995), *Buku Pelajaran Teknologi Farmaasi*. (Terj), Gadj Mada University Press. Malang.

Lampiran 1. Pembuatan niosom



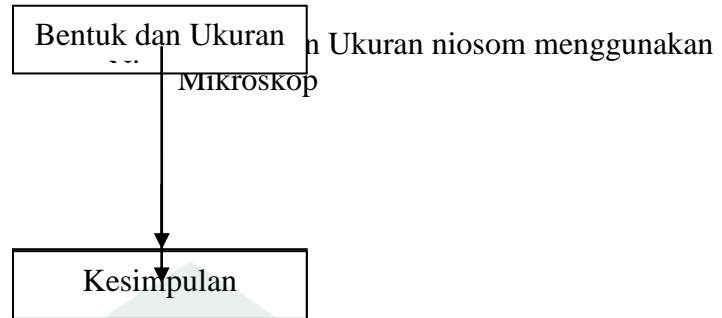
Gambar 11. Skema kerja pembuatan Niosom

Lampiran 2. Penentuan % obat terjerap



Gambar 12. Skema Kerja Penentuan % obat terjerap

Lampiran 3. Pengujian Karakteristik Niosom



Gambar 13. Skema Kerja Pengujian Karakteristik Niosom

Lampiran 4. Perhitungan % obat yang terjerap

a. Absorbansi Vitamin C pada beberapa konsentrasi

Tabel 3.
Absorbansi Vitamin C pada beberapa konsentrasi

Konsentrasi (bpj)	absorbansi (nm)
100	0.212
200	0.409
300	0.496
320	0.672
400	0.894

b. Pembuatan Niosom

1. Jumlah bahan yang digunakan

A. Span 60 pada konsentrasi 75

$$\text{BM Span 60} = 431$$

$$\mu\text{mol} = \frac{\text{mg}}{\text{BM}}$$

$$\text{mg} = \mu\text{mol} \times \text{BM}$$

$$\text{mg} = 0.075 \times 431$$

$$\text{mg} = 32.325$$

B. Tween 60 pada konsentrasi 75

$$\text{BM Tween 60} = 1312$$

$$\mu\text{mol} = \frac{\text{mg}}{\text{BM}}$$

$$\text{mg} = \mu\text{mol} \times \text{BM}$$

$$\text{mg} = 0.075 \times 1312$$

$$\text{mg} = 98.400$$

C. Kolesterol

$$\text{BM kolesterol} = 386.7$$

$$\mu\text{mol} = \frac{\text{mg}}{\text{BM}}$$

$$\begin{aligned}\text{mg} &= \mu\text{mol} \times \text{BM} \\ \text{mg} &= 0.075 \times 386.7 \\ \text{mg} &= 29\end{aligned}$$

2. pembuatan PBS 7.4 (Depkes RI, 1979)

dibuat dengan mencampur 50 ml KH_2PO_4 0.2 M dengan NaOH 0.2 N sebanyak 39.1 ml diencerkan dengan air bebas CO_2 ad 200 ml

3. Perhitungan Niosom

1. Niosom Vitamin C 10 mg menggunakan Span 60

- a. Niosom Vitamin C pada Span 60 konsentrasi 75 yang tidak terjerap Supernatan atau vitamin C yang tidak terjerap dicukupkan volumenya menjadi 10 ml sehingga konsentrasi menjadi 1000 bpj Diukur serapannya pada spektro dengan nilai sebanyak 0.003 nm Persamaan garis linear yaitu $Y = 0.002x - 0.032$

$$\begin{aligned}\text{Dimana } y &= \text{absorbansi} \\ X &= \text{konsentrasi} \\ Y &= 0.002x - 0.032 \\ 0.003 &= 0.002x - 0.032 \\ 0.002x &= 0.003 + 0.032 \\ X &= \frac{0.003 + 0.032}{0.002} \\ X &= 17.5\end{aligned}$$

Jadi obat yang tidak terjerap sebanyak 17.5

- b. Niosom Vitamin C pada Span 60 konsentrasi 75 yang terjerap

$$\% \text{ terjerap} = \{ (T - C) / T \} \times 100\%$$

T = total jumlah obat yang ditambahkan dalam formula

C = jumlah obat yang terdeteksi pada supernatan (tidak terjerap)

$$\begin{aligned}\% \text{ terjerap} &= ((1000 - 17.5) / 1000) \times 100\% \\ &= (982.5 / 1000) \times 100\% \\ &= 0.9825 \times 100\% \\ &= 98.25\%\end{aligned}$$

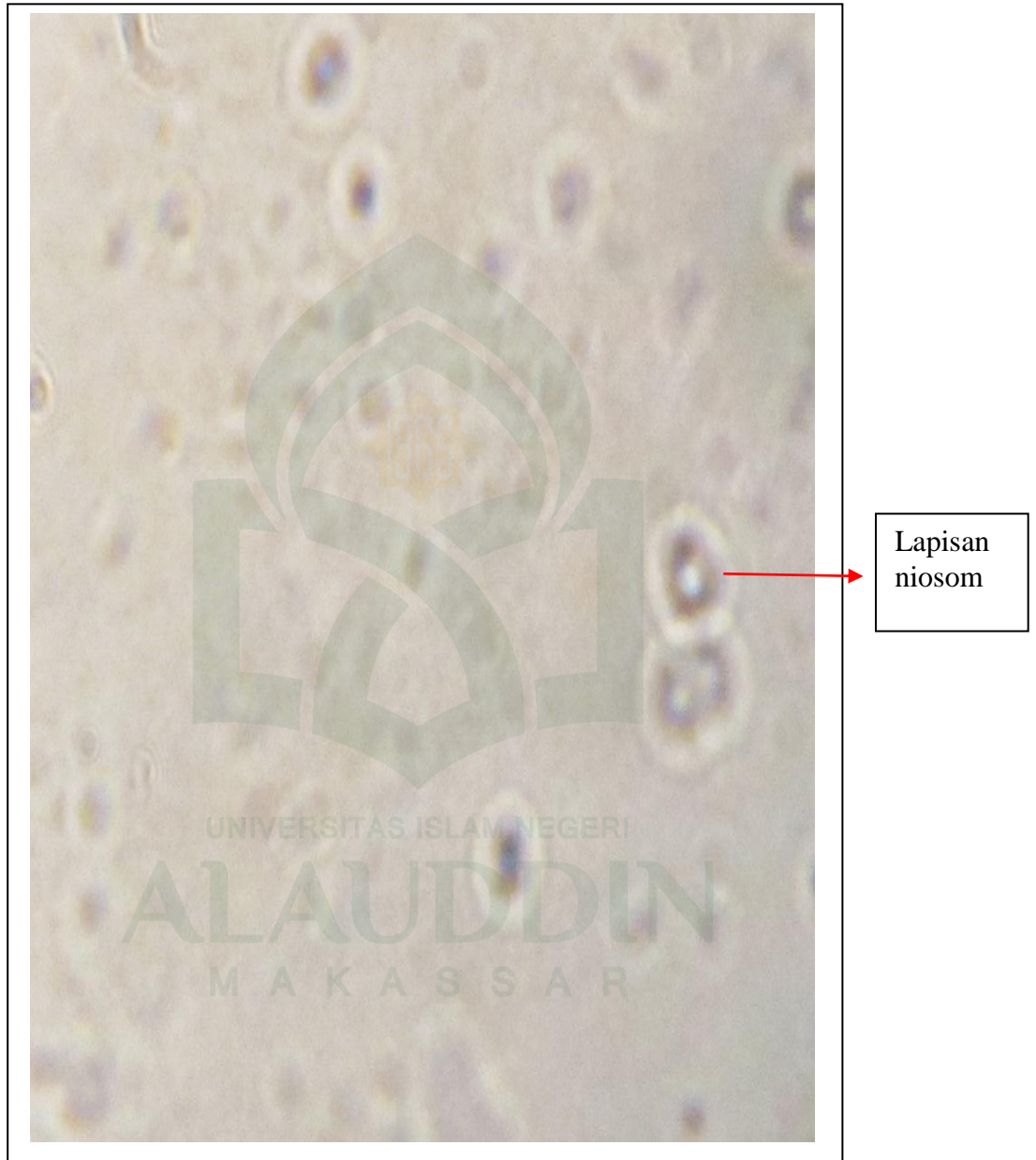
Jadi Vitamin C yang terjerap yaitu 98.25 %

Tabel 4.
Penjerapan Niosom Vitamin C

Formula	konsentraasi awal (bpj)	Absorbansi	konsentrasi (bpj)	PDE (%)	PDE (%) rata-rata
A	1000	0,003	17,5	98,25	98,25
B	1000	0,119	75,5	92,45	92,45
C	3000	0,236	670	77,6	68,36
	3000	0,425	1142,5	61,9	
	3000	0,382	1035	65,5	
D	3000	0,327	1795	40,17	47,55
	3000	0,222	1270	57,6	
	3000	0,299	1655	44,8	

Lampiran 5. Gambar bentuk niosom

a. Formula A (Span 60 dengan vitamin C 10 mg)



Gambar 14. Niosom Vitamin C pembesaran 100 X

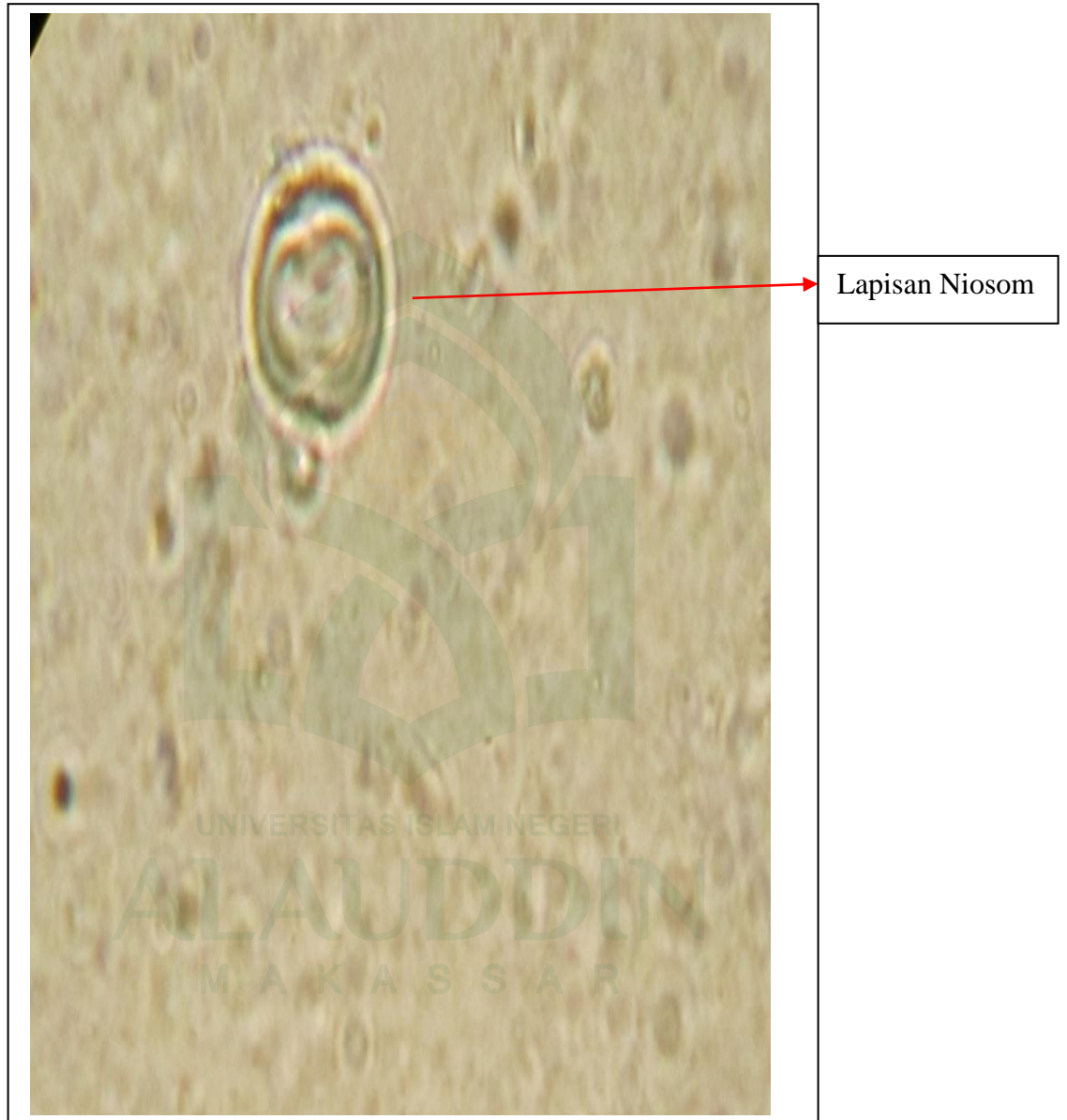
b. Formula B (Tween 60 dengan vitamin C 10 mg)



Gambar 15. Niosom Vitamin C pembesaran 100 X

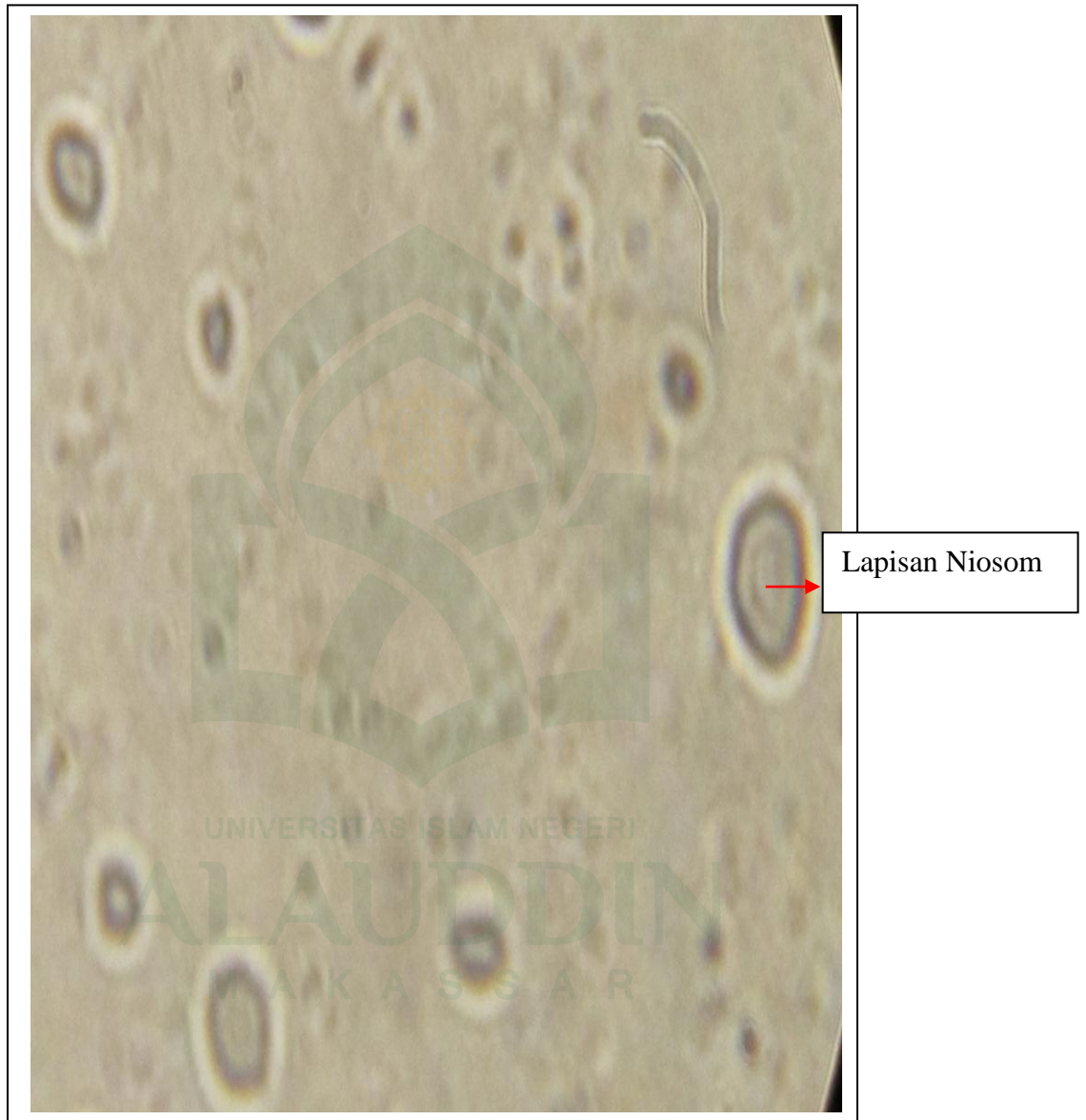
C. Formula C (Span 60 dengan 30 mg vitamin C)

1. Formula C bagian 1



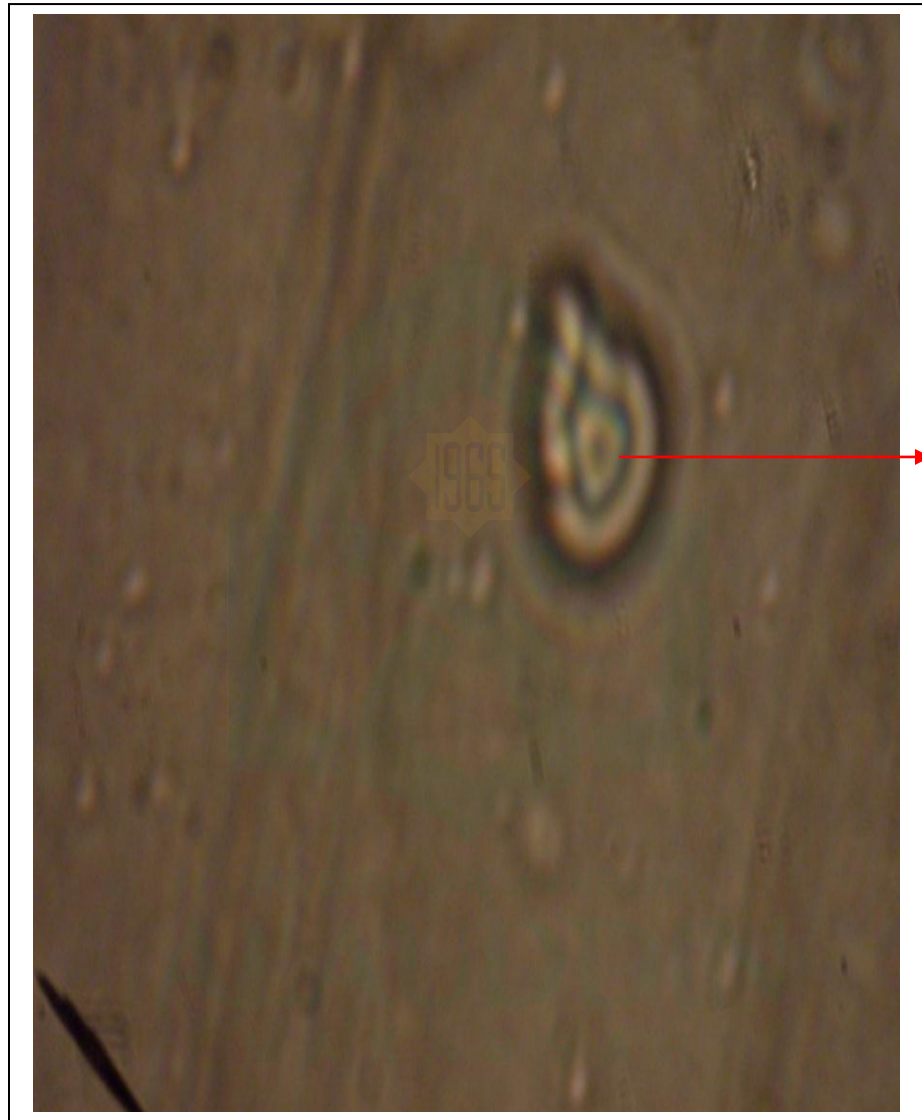
Gambar 16. Niosom Vitamin C pembesaran 100 X

2. Formula C bagian 2



Gambar 17. Niosom Vitamin C pembesaran 100 X

3. Formula C bagian 3



Lapisan
niosom

Gambar 18. Niosom Vitamin C pembesaran 100 X

D. Formula D (Tween 60 dengan 30 mg vitamin C)

1. Formula D bagian 1



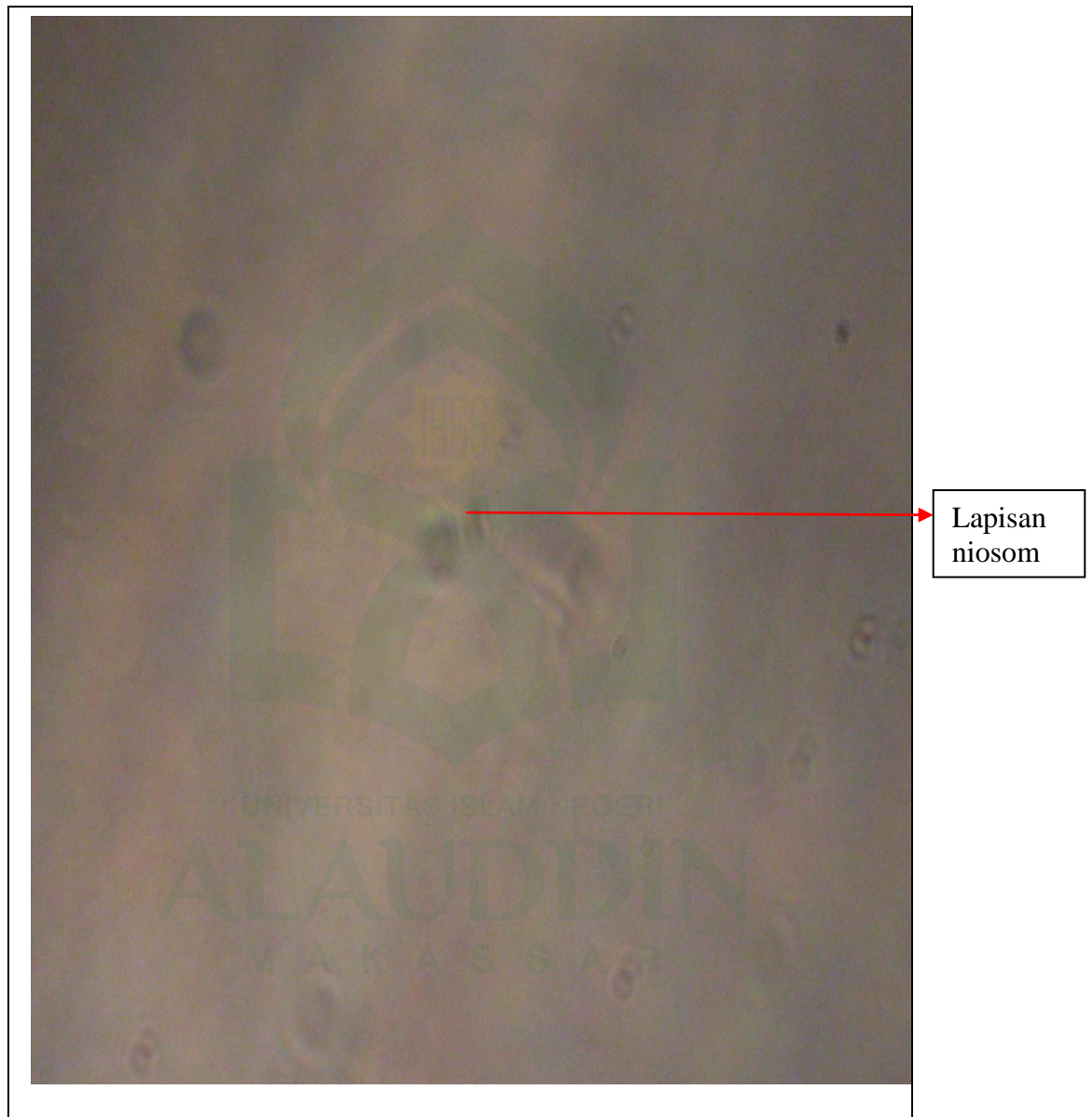
Gambar 19. Niosom Vitamin C pembesaran 100 X

2. Formula D bagian 2



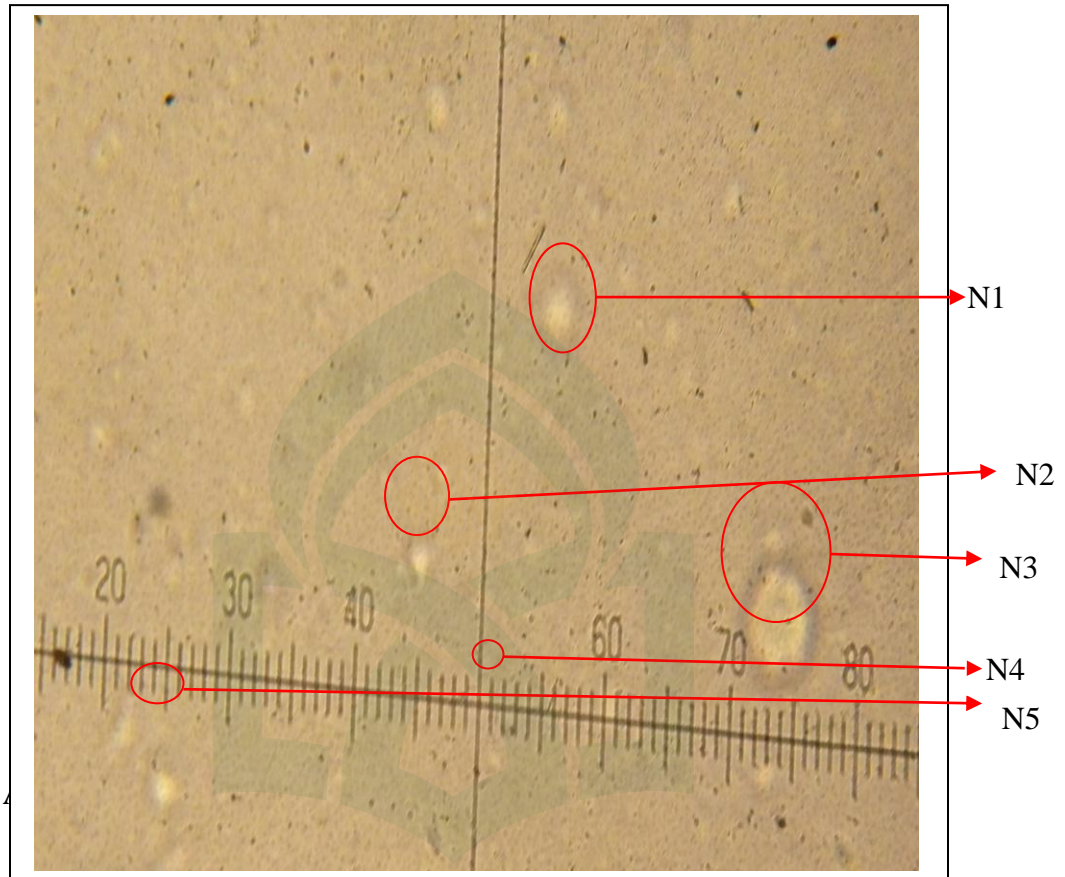
Gambar 20. Niosom Vitamin C pembesaran 100 X

3. Formula D bagian 3



Gambar 21. Niosom vitamin C pembesaran 100X

3. Ukuran Niosom



N3 = ukuran niosom

N4 = ukuran niosom

N5 = ukuran niosom

Gambar 22. Ukuran niosom pembesaran 40 X

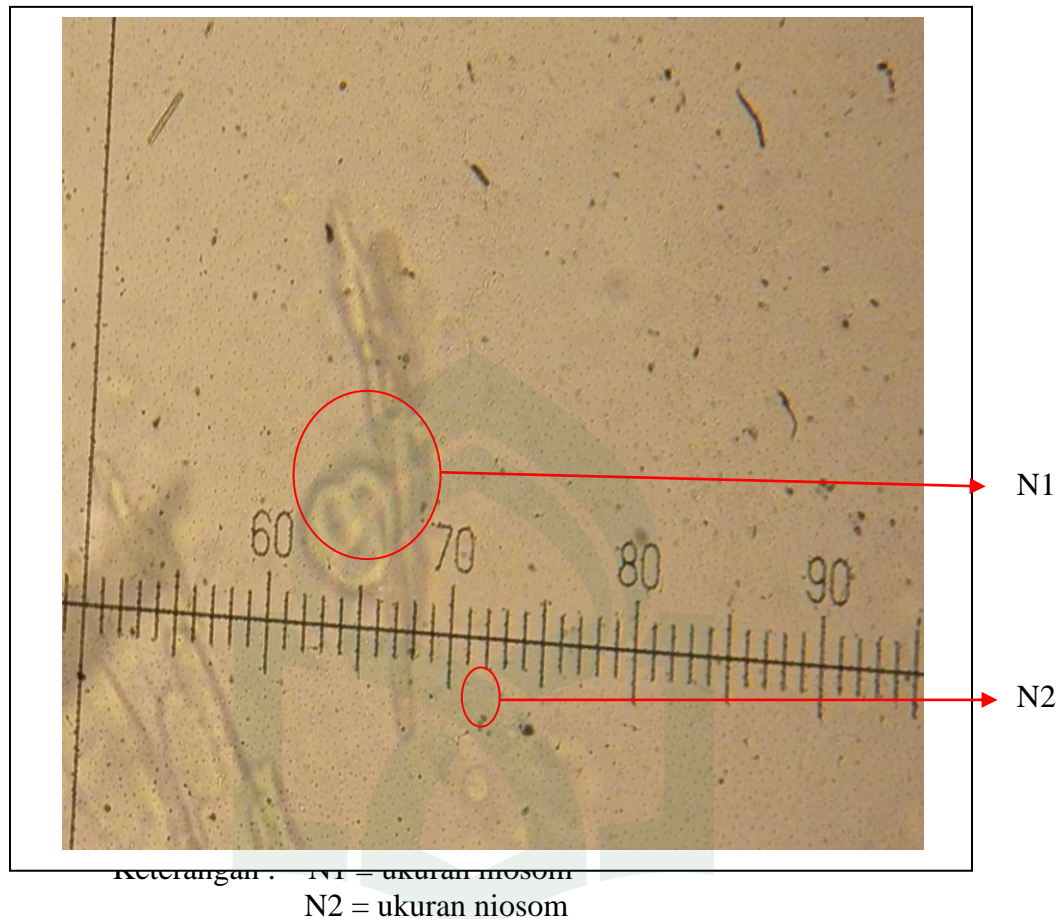
Untuk ukuran N4

Sklala objektif yaitu pada pembesaran 40 yaitu 60

Skala okuler yaitu pada pembesaran 10 yaitu 12,5

$$\begin{aligned}\text{Ukuran skala} &= 0.01 \times \frac{60}{12.5} \\ &= 0.0048 \text{ mm} = 4.8 \mu\text{m}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Pembacaan Skala} &= 4.8 \mu\text{m} \times 1/3 \\ &= 1,6 \mu\text{m}\end{aligned}$$



Gambar 23. Ukuran niosom pembesaran 40 X

Untuk ukuran niosom pada N1

Skala objektif yaitu pada pembesaran 40 yaitu 60

Skala okuler yaitu pada pembesaran 10 yaitu 12,5

$$\begin{aligned}\text{Ukuran skala} &= 0.01 \times \frac{60}{12.5} \\ &= 0.0048 \text{ mm} \\ &= 4.8 \mu\text{m}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Pembacaan Skala} &= 4.8 \mu\text{m} \times 5 \\ &= 24 \mu\text{m}\end{aligned}$$

